مجلة جامعة حمص

سلسلة العلوم الطبية والصحية

مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 47 . العدد 4

1447 هـ - 2025 م

الأستاذ الدكتور طارق حسام الدين رئيس جامعة حمص **المدير المسؤول عن المجلة**

أ. د. وليد حمادة	**رئيس تحرير مجلة جامعة حمص للعلوم الإنسانية**
د.نعيمة عجيب	**رئيس تحرير مجلة جامعة حمص للعلوم الطبية والهندسية والأساسية والتطبيقية**

د.محمد فراس رمضان	عضو هيئة التحرير
د. مضر سعود	عضو هيئة التحرير
د. ممدوح عبارة	عضو هيئة التحرير
د. موفق تلاوي	عضو هيئة التحرير
د. طلال رزوق	عضو هيئة التحرير
د. أحمد الجاعور	عضو هيئة التحرير
د. الياس خلف	عضو هيئة التحرير
د. روعة الفقس	عضو هيئة التحرير
د. محمد الجاسم	عضو هيئة التحرير
د. خليل الحسن	عضو هيئة التحرير
د. هيثم حسن	عضو هيئة التحرير
د. أحمد حاج موسى	عضو هيئة التحرير

تهدف المجلة إلى نشر البحوث العلمية الأصيلة، ويمكن للراغبين في طلبها الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة حمص

سورية . حمص . جامعة حمص . الإدارة المركزية . ص . ب (77)

. هاتف / فاكس : 2138071 31 963 ++

. موقع الإنترنت : www.homs-univ.edu.sy

. البريد الالكتروني : journal.homs-univ.edu.sy

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة حمص

الأوراق المطلوبة:

- 2 نسخة ورقية من البحث بدون اسم الباحث / الكلية / الجامعة) + CD / word من البحث منسق حسب شروط المجلة.
- طابع بحث علمي + طابع نقابة معلمين.
- **اذا كان الباحث طالب دراسات عليا:**

يجب إرفاق قرار تسجيل الدكتوراه / ماجستير + كتاب من الدكتور المشرف بموافقته على النشر في المجلة.

- **اذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية:**

يجب إرفاق قرار المجلس المختص بإنجاز البحث أو قرار قسم بالموافقة على اعتماده حسب الحال.

- **اذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية من خارج جامعة البعث :**

يجب إحضار كتاب من عمادة كليته تثبت أنه عضو بالهيئة التدريسية و على رأس عمله حتى تاريخه.

- **اذا كان الباحث عضواً في الهيئة الفنية :**

يجب إرفاق كتاب يحدد فيه مكان و زمان إجراء البحث ، وما يثبت صفته وأنه على رأس عمله.

- **يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات (العلوم الطبية والهندسية والأساسية والتطبيقية):**

عنوان البحث . . ملخص عربي و إنكليزي (كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).

1- مقدمة

2- هدف البحث

3- مواد وطرق البحث

4- النتائج ومناقشتها .

5- الاستنتاجات والتوصيات .

6- المراجع.

- **يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسـبة لكليات (الآداب – الاقتصـاد– التربية – الحقوق – السياحة – التربية الموسيقية وجميع العلوم الإنسانية):**
- عنوان البحث . . ملخص عربي و إنكليزي (كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).

1. مقدمة.
2. مشكلة البحث وأهميته والجديد فيه.
3. أهداف البحث و أسئلته.
4. فرضيات البحث و حدوده.
5. مصطلحات البحث و تعريفاته الإجرائية.
6. الإطار النظري و الدراسات السابقة.
7. منهج البحث و إجراءاته.
8. عرض البحث و المناقشة والتحليل
9. نتائج البحث.
10. مقترحات البحث إن وجدت.
11. قائمة المصادر والمراجع.

7- يجب اعتماد الإعدادات الآتية أثناء طباعة البحث على الكمبيوتر:

أ- قياس الورق 17.5×25 B5.

ب- هوامش الصفحة: أعلى 2.54- أسفل 2.54 – يمين 2.5- يسار 2.5 سم

ت- رأس الصفحة 1.6 / تذييل الصفحة 1.8

ث- نوع الخط وقياسه: العنوان . Monotype Koufi قياس 20

ـ كتابة النص Simplified Arabic قياس 13 عادي ـ العناوين الفرعية Simplified Arabic قياس 13 عريض.

ج . يجب مراعاة أن يكون قياس الصور والجداول المدرجة في البحث لا يتعدى 12سم.

8- في حال عدم إجراء البحث وفقاً لما ورد أعلاه من إشارات فإن البحث سيهمل ولا يرد البحث إلى صاحبه.

9- تقديم أي بحث للنشـر في المجلة يدل ضـمناً على عدم نشـره في أي مكان آخر، وفي حال قبول البحث للنشر في مجلة جامعة البعث يجب عدم نشره في أي مجلة أخرى.

10- الناشر غير مسؤول عن محتوى ما ينشر من مادة الموضوعات التي تنشر في المجلة

11- تكتب المراجع ضمن النص على الشكل التالي: [1] ثم رقم الصفحة ويفضل استخدام التهميش الإلكتروني المعمول به في نظام وورد WORD حيث يشير الرقم إلى رقم المرجع الوارد في قائمة المراجع.

تكتب جميع المراجع باللغة الانكليزية (الأحرف الرومانية) وفق التالي:

آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

الكنية بالأحرف الكبيرة ـ الحرف الأول من الاسم تتبعه فاصلة ـ سنة النشر ـ وتتبعها معترضة (–) عنوان الكتاب ويوضع تحته خط وتتبعه نقطة ـ دار النشر وتتبعها فاصلة ـ الطبعة (ثانية . ثالثة) . بلد النشر وتتبعها فاصلة . عدد صفحات الكتاب وتتبعها نقطة.

وفيما يلي مثال على ذلك:

–MAVRODEANUS, R1986– **Flame Spectroscopy**. Willy, New York, 373p.

ب . إذا كان المرجع بحثاً منشوراً في مجلة باللغة الأجنبية:

ـــ بعد الكنية والاسم وسنة النشر يضاف عنوان البحث وتتبعه فاصلة، اسم المجلد ويوضع تحته خط وتتبعه فاصلة ـــ المجلد والعدد (كتابة مختزلة) وبعدها فاصلة ـــ أرقام الصفحات الخاصة بالبحث ضمن المجلة.

مثال على ذلك:

BUSSE,E 1980 Organic Brain Diseases **Clinical Psychiatry News** , Vol. 4. 20 – 60

ج. إذا كان المرجع أو البحث منشوراً باللغة العربية فيجب تحويله إلى اللغة الإنكليزية و التقيد بالبنود (أ و ب) ويكتب في نهاية المراجع العربية: (المراجع In Arabic)

رسوم النشر في مجلة جامعة حمص

1. **دفع رسم نشر (50000) ل.س أربعون ألف ليرة سورية عن كل بحث لكل باحث يريد نشره في مجلة جامعة البعث.**
2. **دفع رسم نشر (200000) ل.س مئة الف ليرة سورية عن كل بحث للباحثين من الجامعة الخاصة والافتراضية .**
3. **دفع رسم نشر (200) مئتا دولار أمريكي فقط للباحثين من خارج القطر العربي السوري .**
4. **دفع مبلغ (15000) ل.س ستة آلاف ليرة سورية رسم موافقة على النشر من كافة الباحثين.**

المحتوى

اسم البحث	اسم الباحث	الصفحة
المخاطر المهنية التي يواجهها الكادر التمريضي في مشفى القدموس الوطني	د.وعد علي	26-11
فعالية الغلوبيولينات المناعية في التهاب العضلة القلبية عند الأطفال	د. أحمد حسن اسماعيل	76-27
مراقبة جودة كريمات الكلوتريمازول المسوقة محلياً خلال عمر الاستخدام	يارا محمود عوده أ.م.د. هاني سليم	112-77
تأثير الموقع الجغرافي في المعايير الكيميائية لبذور الحلبة مأخوذة من أربعة مناطق سورية	عبير راجح أ.د.جمعه الزهوري د.يوسف العموري	130-113
تقييم جودة المستحضرات الحاوية على مادة البنزويل بيروكسيد ضمن صيغ مختلفة ودراسة ثباتيتها خلال عمر الاستخدام	آلاء حجو أ.د. عماد الحداد	168-131

تأثير الموسيقى على ألم الحقنة فوق السمحاق عند الأطفال (دراسة سريرية عشوائية)	مي قصي حيدر	184-169

المخاطر المهنية التي يواجهها الكادر التمريضي في مشفى القدموس الوطني

د. وعد علي[1]

الملخص

المقدمة: يشكل الكادر التمريضي العمود الفقري لنظام الرعاية الصحية، حيث يتعرض لمختلف أنواع مخاطر العمل خلال أداء مهامه ومسؤولياته والتي تؤثر بشكل ضار على صحتهم وعلى جودة الرعاية التمريضية.

الهدف: تحديد المخاطر المهنية التي يواجهها الممرضون في مشفى القدموس الوطني.

مواد وطرق البحث: تم إجراء دراسة وصفية كمية مستعرضة على عينة ملائمة مكونة من (100) ممرضة في مشفى القدموس الوطني بمحافظة طرطوس. تم جمع البيانات عن طريق استبيان طوره الباحث وتكون من جزأين: البيانات الديموغرافية ومقياس مكون من 31 عبارة تخص متغيرات البحث.

النتائج: أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن الممرضات تواجه مخاطر مهنية كلية بمستوى منخفض، كما جاءت المخاطر المهنية الكيماوية والبيولوجية وتلك المتعلقة بالأمراض المزمنة بمعدلات منخفضة، وأن أكثر ما تواجهه الممرضات هي المخاطر المهنية النفسية وتلك المتعلقة ببيئة العمل التي جاءت بالمرتبة الأولى بين المخاطر المهنية وبمستوى متوسط..

التوصيات: توصي الدراسة الحالية بضرورة توفير التدريب والتعليم المنتظمين حول المخاطر النفسية وبيئة العمل، وإجراء تقييمات منتظمة للمخاطر المحتملة في جميع الأقسام، وإجراء العديد من الدراسات على مجتمع الممرضات مع حجم عينة أكبر.

الكلمات المفتاحية: مخاطر، مهنة، الكادر التمريضي، مشفى.

[1]دكتوراه باختصاص تمريض صحة المجتمع – كلية التمريض – جامعة اللاذقية – اللاذقية – سورية.

Occupational Hazards faced by nursing staff at Al-Qadmus National Hospital

Ali W [1]

Abstract

Introduction: The nursing staff forms the backbone of the healthcare system, facing various types of occupational hazards during the performance of their duties and responsibilities, which adversely affect their health and the quality of nursing care. **Objective**: Identify the occupational hazards faced by nurses at Al-Qadmous National Hospital.

Materials and Methods: A cross-sectional quantitative descriptive study was conducted on a convenient sample of (100) nurses at Al-Qadmous National Hospital in Tartus Governorate. Data were collected using a questionnaire developed by the researcher, consisting of two parts: demographic data and a scale comprising 31 statements related to the research variables.

Results: The findings revealed that nurses face overall occupational hazards at a low level, with chemical and biological hazards, as well as those related to chronic diseases, also at low rates. The most significant challenges faced by nurses are psychological occupational hazards and those related to the work environment, which ranked first among occupational hazards at a moderate level.

Recommendations: The current study recommends the necessity of providing regular training and education on psychological hazards and the work environment, conducting regular assessments of potential risks in all departments, and carrying out further studies on the nursing community with a larger sample size.

Key words: Occupational, Hazards, nursing staff, Hospital.

[1] PHD specialist in community health nursing, Faculty of nursing, Tishreen University, Lattakia, Syria.

1- المقدمة Introduction:

يشـكّل العمل في الرعاية الصـحية، وخاصـةً في مجال التمريض، مصـدراً كبيرًا لتعرض الكادر التمريضـي لمخاطر مهنية مقارنةً بغيرهم من العاملين في القطاع الصـحي، بسـبب طبيعة عملهم التي تتطلب تواجدهم بشـكل مسـتمر مع المرضـى [1]. وتُعرّف هذه المخاطر على أنها العوامل المتعلقة بمكان العمل التي تزيد من خطر حدوث مشـاكل صـحية [2]. كالمخاطر البيولوجية والفيزيائية والكيميائية والنفسـية الاجتماعية باعتبارها مخاطر صـحية مهنية شـائعة في البيئة الصحية [3].

يتعرّض الكادر التمريضـي في المسـتشـفيات لمخاطر صـحية مهنية عالية، نتيجة قيامهم بمهام خطرة تشمل الحقن، التنظيف، رعاية المرضى، تحضير الأسرة، تنظيف وتغيير الضمادات، إعطاء الأدوية، والمشـاركة في العمليات الجراحية. خلال هذه الأنشـطة، يتعرض الممرضـون لمجموعة متنوعة من المخاطر.

يتعرّض الكادر التمريضـي في المسـتشـفيات لمخاطر صـحية مهنية كبيرة [5,4]. نتيجة القيام بمهام خطرة في مجالات رئيسـية مثل الحقن ورعاية المرضـى وتحضـير الأسـرة وتنظيف وتغيير الضـمادات وإعطاء الأدوية والمشـاركة بالعمليات الجراحية[2]، تتمثل هذه المخاطر في اصـابات الجهاز العضـلي الهيكلي بسـبب رفع ونقل المرضـى، والإرهاق النفسـي بسـبب العمل في نوبات طويلة ورعاية المرضـى المصـابين بأمراض خطيرة، والتعرض للأمراض المعدية من خلال إصابات وخز الإبر والأدوات الحادة، ومخاطر المواد الكيميائية مثل المطهرات والعقاقير الكيميائية، والعنف من المرضى والزوار، ومخاطر أخرى مثل التعرض للإشعاع والحروق [8,7,6].

بينت منظمة الصـحة العالمية أن نسـبة انتشـار عدوى السـل الكامنة تبلغ 54% بين العاملين الصحيين في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط، وأن نسبة كبيرة من الممرضين بين 44% و83% حول العالم تعاني من ألم مزمن في أسـفل الظهر، و63% يتعرضـون لمخاطر مرتفعة من العنف مكان العمل، وعانى 23% من الاكتئاب والقلق، وتنجم عن ظروف العمل غير الآمنة تكاليف مالية كبيرة يتكبدها قطاع الصـحة نتيجة الأمراض المهنية والإصـابات والتغيب عن العمل، وتحتاج العديد من الدول إلى تطوير استراتيجيات لتدبير الصحة والسلامة المهنية للعاملين الصحيين [9].

تشـمل الحوادث الأكثر شـيوعًا السـائدة في البيئات الصـحية وفقًا لمنظمة العمل الدولية، انسكاب الدم، والسقوط، ووخز الإبر، والالتهابات، والمخاطر النفسية الاجتماعية[6]. وهناك أربعة أسـباب رئيسـية تتعلق بحوادث المسـتشـفيات تشـمل عدم إمكانية الوصـول إلى معدات الحماية المناسـبة، وسـلوكيات العاملين الصـحيين، وعدم كفاية الأدوات، والميل نحو الأداء عالي السـرعة [10].

شـكلت المخاطر المهنية التي يواجهها الكادر التمريضـي مصـدراً للقلق لدى أصـحاب المؤسـسـات الصـحية والباحثين الأكاديميين نظراً لتأثيراتها السـلبية على الممرضـين وعلى جودة الرعاية المقدمة وعلى المؤسسـة الصـحية، فقد أوضـحت دراسـة (Shamkh et al, 2022) في العراق بعد التقييم الشـامل للمخاطر المهنية التي يتعرض لها الممرضـون في خمسـة مراكز للرعاية الصـحية الأولية، أن الممرضـين يتعرضـون لمسـتوى منخفض من المخاطر الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية والنفسـية، باسـتثناء مخاطر بيئة العمل (ergonomics hazards) التي كانت بمسـتوى متوسـط [11]. كما بينت دراسـة (Nahidet al, 2021) في إيران أن ممرضـي غرف العمليات يواجهون مخاطر مهنية متنوعة وبمعدل مرتفع، حيث كانت المخاطر الرئيسـية هي المخاطر الكيميائية والبيولوجية، وعوامل الإجهاد الفيزيائي–البيئي [12].

يلعب التمريض دوراً مهماً في الصحة المهنية للعمال في بيئات العمل المختلفة وبالأخص بيئة المشفى، نظراً للخدمات العديدة التي يقدمها سواءً خدمات وقائية أو علاجية، أو خدمات تعزيز الصـحة والحفاظ عليها، بهدف انتاج عمال أصـحاء منتجين في مكان عمل صـحي [13]. كما يشـارك التمريض في تنفيذ الاسـتراتيجيات الوقائية المحددة وبروتوكولات السـلامة، مثل التخلص السـليم من النفايات، واسـتخدام الملابس الواقية، والتطعيم ضـد الأمراض المعدية، والتي تعتبر ضرورية لتقليل المخاطر [14].

في سوريا، ومع تناقص أعداد الممرضين العاملين في المشافي، وارتفاع تكاليف المعيشة، ونقص الموارد في المشـافي، يصـبح الكادر التمريضـي في مواجهة أعباء متنامية متعلقة بالحفاظ على جودة الرعاية التمريضـية المقدمة، وبالحفاظ على سـلامته وسـلامة المريض، وفي ظل بيئة المشـفى المليئة بالمخاطر المهنية المتنوعة، وفي ظل قلة الدراسـات التمريضـية التي تتناول تقيم المخاطر المهنية في بيئة العمل التمريضـي، تأتي الدراسـة الحالية لتقييم المخاطر المهنية التي يواجهها الكادر التمريضي في مشفى القدموس الوطني.

2- أهمية البحث وأهدافه Research importance and objectives:

أهمية البحث:

الأهمية النظرية: تتجلى من خلال تناولها موضوع مهم وحيوي يتعلق بالصحة المهنية لشريحة مهمة من العاملين الصحين وهي الكادر التمريضي في المشفى، حيث تواجه هذه الشريحة أعباء كبيرة في تقديم الرعاية الصحية المستمرة للمرضى وفي جميع الظروف والحالات، بالتالي فإن الفهم الأفضل لحدوث المخاطر المهنية بين الممرضين في المشفى من شأنه أن يساعد في صياغة السياسات الكفيلة بجعل بيئة الرعاية الصحية أكثر لهم. ويمكن أن تساهم نتائج الدراسة في إضافة معلومات جديدة إلى الأدبيات العلمية المتعلقة بصحة الممرضات.وتزويدهم بدليل مسند بالبرهان حول أهم المخاطر المهنية التي تواجهها الممرضات في مشفى القدموس الوطني والإفادة منه في التثقيف والتداخلات للتقليل من تلك المخاطر.

الأهمية التطبيقية (العملية): يمكن استخدام نتائج الدراسة لتحديد التدخلات الفعالة لتقليل المخاطر المهنية التي تواجهها الممرضات في مشفى القدموس الوطني، وتطوير برامج تدريبية أو سياسات جديدة لتحسين ظروف العمل وسلامة الممرضات. كما تشارك هذه الدراسة في رفد الدراسات اللاحقة في سورية حول موضوع المخاطر المهنية في المشفى بمستند علمي مبني على دليل بحثي من الواقع السوري للمقارنة والاسترشاد.

هدف الدراسة:

تحديد المخاطر المهنية التي يواجهها الكادر التمريضي في مشفى القدموس الوطني.

أسئلة الدراسة:

1. ما هو مستوى المخاطر المهنية التي يواجهها الكادر التمريضي في مشفى القدموس الوطني؟

3- مواد البحث وطرائقه Research Material and Methods :

تصميم البحث: اتبع الباحث المنهج الوصفي الكمي المقطعي المستعرض.

مكان البحث: أجريت الدراسة الحالية في أقسام مشفى القدموس الوطني في محافظة طرطوس.

زمن البحث: قام الباحث بجمع البيانات خلال شهري آذار ونيسان من العام 2024.

عينة البحث: تضمنت العينة 100 ممرضة من الكادر التمريض المتواجد خلال إجراء الدراسة تم اختيارهن بطريقة الاعتيان الملائم.

أدوات البحث: تتألف أدوات البحث من استمارة استبيان طوره الباحث بعد مراجعة شاملة للأدبيات [11,2,1]. وتضمنت بشكلها النهائي جزأين:

- جزء أول: البيانات الديموغرافية: كالعمر والجنس والحالة الاجتماعية، والدخل ومكان الاقامة، وسنوات الخبرة في القسم، والقسم الذي يعمل فيه، واتباع دورات حول التعامل مع المخاطر المهنية..
- جزء ثاني: يتضمن استبيان مكون من 31 عبارة، موزعة في 5 أبعاد للمخاطر، هي كالآتي: مخاطر الأمراض المزمنة، يتكون من (6) عناصر. ومخاطر العوامل البيئية، تتكون من (10) عناصر. ومخاطر العوامل الكيميائية، تتكون من (5) عناصر. ومخاطر العوامل البيولوجية، تتكون من (5) عناصر. ومخاطر العوامل النفسية، تتكون من (5) عناصر.

يستجيب الممرضون على بنود الاستبيان بإحدى الخيارات الثلاث: (دائمًا، أحيانًا، أبدًا)، حيث تكون الدرجات على النحو التالي (دائمًا = 3، أحيانًا = 2، أبدًا = 1). واستنادًا إلى متوسط درجات إجابات أفراد العينة على بنود أبعاد المخاطر المهنية، تم تصنيف مستويات تلك المخاطر في كل بُعد على النحو الآتي: مستوى مخاطر منخفض إذا تراوحت قيمة المتوسط الحسابي للإجابات (من 1 إلى 1.66)، ومستوى مخاطر متوسط إذا تراوحت قيمة المتوسط الحسابي للإجابات (من 1.67 إلى 2.32)، ومستوى مخاطر مرتفع إذا تراوحت قيمة المتوسط الحسابي للإجابات (من 2.33 إلى 3).

الطرائق: Methods

1. تم الحصول على الموافقات الرسمية لإجراء البحث وجمع البيانات من كلية التمريض، وإدارة المشفى.
2. تم تطوير أداة الدراسة، واختبار مصداقيتها عبر عرضها على لجنة من ثلاثة خبراء من المختصين في تمريض صحة المجتمع. وتم إجراء التعديلات اللازمة.

3. الدراسة استرشاديه: تم إجرائها على عينة مكونة من 10% من أفراد العينة باستخدام أداة الدراسة، وتبين وضوح الأداة وقابلية الدراسة للتطبيق دون تعديلات.

4. تم التحقق من ثبات الاداة عبر اختبار كرونباخ الفا وقد بلغت درجته 0.89 مما يشير الى درجة ثبات عالية.

5. جمع البيانات: Data collection

- بعد أخذ الموافقات الرسمية اللازمة لجمع البيانات من مكان الدراسة تم أخذ الموافقة الشفوية من أفراد العينة على الاشتراك في الدراسة، بعد شرح هدف الدراسة وأهميتها، وضمان سرية المعلومات والتأكيد على استخدامها لغرض الدراسة فقط، وإمكانية الانسحاب من الدراسة.
- تم توزيع الاستبيان على أفراد العينة، واستغرق ملء الاستبيان من 10 – 15 دقيقة.
- حرص الباحث على التواجد بالقرب منهم للإجابة عن أي استفسار بخصوص الاستبيان.

6. التحليل الاحصائي: Analysis

- بعد جمع البيانات تم ترميزها وتفريغها وتحليلها باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS V25
- تم استخدام الاحصاءات الوصفية بما في ذلك النسب المئوية (%) والتكرارات (N)، للتعبير عن نتائج التحليل.

4- النتائج والمناقشة Results And Discussion :

جدول 1 توزع أراد العينة وفق بياناتهم الديموغرافية

البيانات الديموغرافية		n = 100	
		F	%
العمر	أقل من 30 عام	22	22
	30– 39 عام	46	46
	40– 49 عام	32	32
الحالة الاجتماعية	متزوج/ة	72	72
	عازب/ة	23	23
	ارمل/ة	5	5
المؤهل العلمي	مدرسة تمريض	95	95

	بكالوريوس	5	5
الدخل الشهري	أقل من كافي	65	65
	كافي	25	25
	أكثر من كافي	10	10
السكن	ريف	90	90
	مدينة	10	10
عدد سنوات الخبرة في العمل	1- 5 سنة	20	20
	6 – 10 سنة	30	30
	أكثر من 10 سنة	50	50
هل تلقيت تدريب سابق حول التعامل مع المخاطر المهنية	نعم	88	88
	لا	12	12
القسم الذي تعمل به	اسعاف	20	20
	العناية المشددة	21	21
	جراحة عامة	17	17
	داخلية	27	27
	نسائية	15	15

يظهر جدول (1) أن النسبة الأعلى من الكادر التمريضي في الدراسة 46% كانوا بالمرحلة العمرية بين 30 – 39 سنة. بالإضافة إلى ذلك، كان حوالي ثلاثة ارباعهم 73% متزوجات، ومعظمهن 95% مؤهلهن العلمي مدرسة التمريض. علاوة على ذلك، كان 65% منهن دخلهن الشهري أقل من كافي. أما بالنسبة لسنوات خبرتهم كانت النسبة الأعلى منهن 50% خبرتهن أكثر من 10 سنوات، وكان غالبيتهن 88% قد تلقى تدريب سابق حول التعامل مع المخاطر المهنية، وتوزعن من حيث مكان العمل بين أقسام المشفى بنسبة متقاربة وكانت النسبة الأعلى منهن 21% يعملن في قسم العمليات.

جدول 2 متوسط ومستوى المخاطر المهنية المتعلقة بالأمراض المزمنة عند أفراد العينة

	مخاطر الامراض المزمنة	M	SD	الترتيب	المستوى
.1	هل لديك ارتفاع ضغط الدم الشرياني	1.20	0.471	2	منخفض
.2	هل لديك سكري؟	1.06	0.343	5	منخفض
.3	هل لديك ربو؟	1.04	0.243	6	منخفض
.4	هل لديك امراض قلبية وعائية؟	1.09	0.379	4	منخفض
.5	هل لديك اضطرابات هضمية؟	1.45	0.592	1	منخفض
.6	هل لديك اضطرابات غدية؟	1.12	0.384	3	منخفض

المتوسط الكلي	1.16	0.234	منخفض

يوضح الجدول (2) درجة المتوسط الحسابي لجميع المخاطر المتعلقة بالأمراض المزمنة، حيث جاء هذا البعد بمستوى منخفض وبمتوسط حسابي كلي قدره (1.16). وقد حظيت اضطرابات الجهاز الهضمي بأعلى درجة متوسط حسابي (1.45). أما الربو والسكري فقد حازا أدنى درجة متوسط حسابي (1.04 و 1.06 على التوالي).

جدول 3 متوسط ومستوى المخاطر المهنية المتعلقة ببيئة العمل عند أفراد العينة

	المخاطر المهنية المتعلقة ببيئة العمل	M	SD	الترتيب	المستوى
.1	عدم النوم لفترات طويلة	2.04	0.567	6	متوسط
.2	التعرض المستمر لإجهاد المفاصل والعضلات	2.24	0.622	2	متوسط
.3	التعرض للإشعاع	1.42	0.535	9	منخفض
.4	الانزلاق أو السقوط أثناء العمل	1.56	0.592	8	منخفض
.5	رفع وتحريك المرضى والتجهيزات	2.18	0.626	3	متوسط
.6	الدوار (الدوخة) أثناء العمل	2.12	0.591	4	منخفض
.7	الجروح أو الخدوش أثناء العمل	1.92	0.526	6	متوسط
.8	التعرض للحروق في أي جزء من الجسم	1.21	0.456	10	منخفض
.9	التعرض للضجة الشديدة	2.24	0.588	1	متوسط
10	توسع الأوردة (دوالي) نتيجة الوقفة الطويلة	1.59	0.683	7	منخفض
	المتوسط الكلي	1.85	0.315	متوسط	

يوضح الجدول (3) درجة المتوسط الحسابي لجميع المخاطر المتعلقة ببيئة العمل، حيث جاء هذا البعد بمستوى متوسط وبمتوسط حسابي كلي قدره (1.85). وقد حظي التعرض للضجة الشديدة والتعرض المستمر لإجهاد المفاصل والعضلات بأعلى درجة متوسط حسابي (2.24) وبمستوى متوسط. أما التعرض للإشعاع والتعرض للحروق في أي جزء من الجسم فقد حازا أدنى درجة متوسط حسابي (1.42 و 1.21 على التوالي).

جدول 4 متوسط ومستوى المخاطر المهنية الكيماوية عند أفراد العينة

	المخاطر المهنية الكيماوية	M	SD	الترتيب	المستوى
.1	الاصابة بأمراض جلدية نتيجة التعرض للمواد الكيماوية والمعقمات	1.55	0.626	3	منخفض

.2	التسمم نتيجة التعامل مع المواد الكيماوية والمعقمات	1.29	0.498	5	منخفض
.3	تهيج في العين والأنف والبلعوم نتيجة التعرض لمحاليل التنظيف والمطهرات	1.82	0.642	1	متوسط
.4	الحروق الناتجة عن ملامسة أدوات التعقيم والأحماض أثناء العمل	1.40	0.569	4	منخفض
.5	الحساسية من المواد المطاطية الناتجة عن استخدام القفازات	1.80	0.752	2	متوسط
المتوسط الكلي		1.57	0.440	منخفض	

يوضح الجدول (4) درجة المتوسط الحسابي لجميع المخاطر المتعلقة بالمخاطر المهنية، حيث جاء هذا البعد بمستوى منخفض وبمتوسط حسابي كلي قدره (1.57). وقد حظي تهيج في العين والأنف والبلعوم نتيجة التعرض لمحاليل التنظيف والمطهرات بأعلى درجة متوسط حسابي (1.82) وبمستوى متوسط. أما التسمم نتيجة التعامل مع المواد الكيماوية والمعقمات فقد حاز أدنى درجة متوسط حسابي (1.29) بمستوى منخفض.

جدول 5 متوسط ومستوى المخاطر المهنية البيولوجية عند أفراد العينة

	المخاطر المهنية البيولوجية	M	SD	**الترتيب**	**المستوى**
.1	الاصابة بالأمراض المعدية نتيجة التعامل المباشر مع المرضى	1.97	0.948	2	متوسط
.2	الإصابة بمرض نقص المناعة المكتسب (الإيدز)	1.10	0.414	5	منخفض
.3	الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي C أوB	1.12	0.433	4	منخفض
.4	الاصابة السل الرئوي	1.14	0.513	3	منخفض
.5	التعرض لوخز الإبر والأدوات الحادة الملوثة بسوائل المرضى	2.14	0.921	1	متوسط
المتوسط الكلي		1.50	0.438	منخفض	

يوضح الجدول (5) درجة المتوسط الحسابي لجميع المخاطر المتعلقة بالمخاطر المهنية البيولوجية، حيث جاء هذا البعد بمستوى منخفض وبمتوسط حسابي كلي قدره (1.50). وقد حظي التعرض لوخز الإبر والأدوات الحادة الملوثة بسوائل المرضى بأعلى درجة متوسط حسابي (2.14) وبمستوى متوسط. أما الإصابة بمرض نقص المناعة المكتسب (الإيدز) فقد حاز أدنى درجة متوسط حسابي (1.10) بمستوى منخفض.

جدول 6 متوسط ومستوى المخاطر المهنية النفسية عند أفراد العينة

	المخاطر المهنية النفسية	M	SD	الترتيب	المستوى
.1	المشاكل الشخصية مع الزملاء في العمل	1.70	0.937	4	متوسط
.2	الغضب وفقدان السيطرة على النفس	1.60	0.876	5	منخفض
.3	التوتر في العمل والسهر الليلي المتكرر	2.20	0.943	1	متوسط
.4	عدم الرضا عن طبيعة العمل	2.09	0.965	2	متوسط
.5	المشاكل الشخصية مع المرضى ومرافقيهم	1.87	0.960	3	متوسط
	المتوسط الكلي	1.89	0.552	**متوسط**	

يوضح الجدول (6) درجة المتوسط الحسابي لجميع المخاطر المتعلقة بالمخاطر المهنية النفسية، حيث جاء هذا البعد بمستوى متوسط وبمتوسط حسابي كلي قدره (1.89). حيث حظي التوتر في العمل والسهر الليلي المتكرر بأعلى درجة متوسط حسابي (2.20) وبمستوى متوسط. أما الغضب وفقدان السيطرة على النفس فقد حاز أدنى درجة متوسط حسابي (1.60) بمستوى منخفض.

جدول 7 متوسط ومستوى المخاطر المهنية عند أفراد العينة في جميع الأبعاد المدروسة

	المخاطر المهنية	M	SD	الترتيب	المستوى
.1	مخاطر الامراض المزمنة	1.16	0.234	5	منخفض
.2	المخاطر المهنية المتعلقة ببيئة العمل	1.85	0.315	2	متوسط
.3	المخاطر المهنية الكيماوية	1.57	0.440	3	منخفض
.4	المخاطر المهنية البيولوجية	1.50	0.438	4	منخفض
.5	المخاطر المهنية النفسية	1.89	0.552	1	متوسط
	المتوسط الكلي	1.62	0.261	منخفض	

يبين الجدول رقم (7) متوسطات وترتيب ومستويات المخاطر المهنية عند أفراد العينة في جميع الأبعاد المدروسة، حيث جاءت المخاطر المهنية الكلية بمتوسط حسابي كلي قدره (1.62) وبمستوى منخفض. وقد جاء بعد المخاطر المهنية النفسية في المرتبة الأولى بين المخاطر التي تواجهها الممرضات في الدراسة بمتوسط حسابي قدره (1.89) وبمستوى متوسط، تلاه في المرتبة الثانية بعد المخاطر المهنية المتعلقة ببيئة العمل بمتوسط حسابي قدره (1.85) وبمستوى متوسط،

ثم بعد المخاطر المهنية الكيماوية في المرتبة الثالثة بمتوسط حسابي قدره (1.57) وبمستوى منخفض، ثم بعد المخاطر المهنية البيولوجية في المرتبة الرابعة بمتوسط حسابي قدره (1.50) وبمستوى منخفض، وبعد المخاطر المهنية المتعلقة بالأمراض المزمنة في المرتبة الخامسة والأخيرة بمتوسط حسابي قدره (1.16) وبمستوى منخفض.

المناقشة: Discussion

أظهرت الدراسة الحالية أن الممرضات في عينة الدراسة يواجهن مخاطر مهنية منخفضه بشكل عام، حيث جاءت المخاطر المهنية الكيماوية والبيولوجية وتلك المتعلقة بالأمراض المزمنة بمعدلات منخفضة. قد يعود ذلك إلى إجراءات وسياسات الأمان التي تطبق بشكل جدي وصارم بالمشفى، وتهدف إلى زيادة السلامة وتقليل المخاطر، مما يساهم في تخفيض مستوى المخاطر المهنية بشكل عام. يضاف الى ذلك الخبرة الكبيرة لدى معظم الممرضات ومؤهلهن العلمي مما قد يجعلهن على درجة من المقدرة في تجنب معظم تلك المخاطر. كما يدعم ذلك أن غالبيتهن قد تلقى تدريب سابق حول التعامل مع المخاطر المهنية ولا سيما في فترة انتشار وباء كورونا (كوفيد-19) وعلى مدى سنتين. وهو ما أكدته دراستي (Sattar et al, 2023) و(Ahmad, 2019) في العراق بأن سنوات الخبرة والمستوى التعليمي لها تأثير كبير على الممارسات تجاه المخاطر المهنية في المستشفيات [14,15].

تظهر الدراسة الحالية أيضاً أن أكثر ما تواجهه الممرضات هي المخاطر المهنية النفسية وتلك المتعلقة ببيئة العمل التي جاءت بالمرتبة الأولى بين المخاطر المهنية وبمستوى متوسط. يعزى ذلك إلى قلة عدد الكادر التمريضي وزيادة عبء العمل والمناوبات الطويلة، والعدد الكبير من المراجعين والمرضى [8]، مما يجعل الممرضات تواجه ضغوطًا نفسية ناتجة عن مسؤوليات العمل المجهدة، والتعامل مع حالات المرضى الصعبة ومواجهة حالات الموت والألم بشكل متواصل، والعمل لساعات طويلة في بيئة تتطلب التركيز واليقظة، والتعرض للضجة وآلام المفاصل والعضلات والتعب فضلاً عن حالات القلق والتوتر والصراع مع زملاء العمل سواءً من الأطباء أو الممرضين. كما أن هذا العبء والمسؤولية قد يخفض من تركيز الممرضات ويجعلهن أكثر عرضه للوخز بالإبر والمواد الخطرة كالإشعاع. في ظل هذا الواقع مقابل الخبرة والتدريب

المسبق للممرضات جاءت المخاطر المهنية النفسية ومخاطر بيئة العلم بمستوى متوسط لا منخفض ولا مرتفع.

تتفق هذه النتيجة مع دراسة هذه النتيجة متسقة مع دراسة (Shamkh et al, 2022) في العراق، التي أشارت إلى أن التقييم الشامل للمخاطر المهنية بين الممرضات كان في المستوى المنخفض عموماً، باستثناء مخاطر بيئة العمل التي وصفت بأنها ذات مستوى متوسط [11].

كما تتماشى هذه النتيجة مع دراسة من قبل (Amare et al, 2021) في إثيوبيا؛ التي أشارت إلى المخاطر النفسية الاجتماعية كان الأكثر شيوعًا بين طلاب التمريض الذين يمارسون تدريب سريري في المشفى [2].

لا تتفق النتيجة الحالية مع دراسة (Nahidet al, 2021) في إيران التي بينت أن ممرضي غرف العمليات يواجهون مخاطر مهنية بمعدل مرتفع، حيث كانت المخاطر الرئيسية هي المخاطر الكيميائية والبيولوجية، وعوامل الإجهاد الفيزيائي–البيئي [12].

كما لا تتوافق مع دراسة (AL-Sarraji et al, 2017) في مشفى مدينة العمارة التي بينت أن الممرضين المشاركين في الدراسة يواجهون مستوى متوسط من المخاطر المهنية بشكل عام، وفي جميع أبعاد تلك المخاطر، لكنها اتفقت مع الدراسة الحالية عندما أظهرت أن الممرضين فيها يواجهون مستوى متوسط من المخاطر المهنية النفسية ومخاطر البيئة الفيزيائية وحوادث العمل [16].

ولا تتوافق مع دراسة (El-SayedAmr et al, 2019) في مصر التي بينت أن المخاطر المهنية التي يواجهها الممرضون بالمشفى جاءت بمستوى فوق المتوسط، وكانت المخاطر المهنية النفسية بالمرتبة الأخيرة بين المخاطر، بينما جاءت المخاطر الفيزيائية بالمرتبة الأولى [1].

5- الاستنتاجات والتوصيات Conclusion And Recommendations:

الاستنتاجات

1. النسبة الأعلى من الممرضات في الدراسة الحالية كانوا بعمر أقل من 30 سنة مؤهلهم العلمي دبلوم في التمريض، ولديهم خبرة أكثر من 10سنوات، وقد تلقوا تدريباً حول التعامل مع المخاطر المهنية.

2. تواجه الممرضات في عينة الدراسة مخاطر مهنية منخفضه بشكل عام.
3. تواجه الممرضـات مخاطر مهنية كيماوية وبيولوجية وتلك المتعلقة بالأمراض المزمنة بمعدلات منخفضة.
4. تواجه الممرضـات مخاطر مهنية بدرجة متوسـطة فيما يتعلق بالمخاطر النفسـية ومخاطر بيئة العمل.

6- محدّدات الدراسة Limitations

لم يواجه الباحث معيقات خلال اجراء الدراسة.

التوصيات

1. ضـرورة توفير التدريب والتعليم المنتظم من قبل إدارة المشـفى حول المخاطر المهنية، خاصـة المخاطر النفسـية ومخاطر بيئة العمل، لضـمان تجهيز الممرضـات لتدبير هذه المخاطر بفعالية.
2. ضـرورة مراجعة وتعديل بيئة العمل الفيزيائية لضـمان راحة الممرضـات خلال العمل، وتعزيز وضعيات العمل المريحة.
3. ضرورة تنظيم عمل الممرضات والسماح بأوقات الراحة والاجازات.
4. على المستشفى توفير وصول إلى موارد الصحة النفسية وخدمات الاستشارة لدعم الممرضات في التعامل مع المخاطر النفسية، مثل التوتر والقلق.
5. إجراء دراسات مستقبلية مماثلة مع عينة كبيرة.

7- المراجع:

1- EL-SAYEDAMR, T; GAWADELKALASHY, R; MOUSTAFASALEH, M; RAMADAN, R.M; KHADRAWI, SH. 2019- Potential Occupational Health Hazards among Nurses working at Obstetrics-gynecology and Medical-Surgical Wards: Suggested Preventive Strategies. **IOSR Journal of Nursing a nd Health Science (IOSR-JNHS)**, Vol. 8, No. 3, 74- 87.

2- AMARE, TG; TESFAYE, TT; GIRMAY, B; GEBREAGZIABHER, TT. 2021- Exposure to Occupational Health Hazards Among Nursing

and Midwifery Students During Clinical Practice. **Risk Manag Healthc Policy**. Vol. 14, 2211-2220.

3- CHIOU, S.T; CHIANG, J.H; HUANG, N; WU, C.H; CHIEN, L.Y. 2013- Health issue among nurses in Taiwanese hospitals: National survey. **International Journal of Nursing Studies** Vol. 50, No. 10, 1377–1384.

4- IRTYAH, M; LAMIA, B; AHLEM M. 2014- Influence of shift work on the physical work capacity of Tunisian nurses: A cross-sectional study in two university hospitals. **Pan African Medical Journal**, 26, 59. doi: 10.11604/pamj.2017.26.59.11279.

5- DENGE, T; RAKHUDU, M. 2022- Perceptions of nurses on occupational health hazards and safety practices in Ditsobotla public hospitals in North West province. **Curationis**, Vol. 45, No.1, e1-e9.

6- International Labour Organization, 2016- **International Labour Standards on occupational safety and health**. International Labour Office, Geneva.

7- NUI, S. 2016, **Senior occupational health specialist on occupational health and safety**, International Labour Office, Geneva.

8- SHAFEEK, I; ABDELRAHMAN, M; MOHAMED, A; AHMAD, A. 2023-. Relation between Working Hours and Occupational Health Hazard among Staff Nurses at Hospitals. **Minia Scientific Nursing Journal**, Vol.14, No. 2, 67-76.

9- WHO. 2022- **Occupational health: health workers**. World health education. Geneva. Available at: https://www.who.int/ar/news-room/fact-sheets/detail/occupational-health--health-workers.

10- GHAHREMANI, E; PARANDEH, P; VAFADAR, Z; EBADI, A. 2018- Survey of the occupational hazards and related factors in health care workers in military hospitals during 2016–2017. **Journal of Military Medicine**, Vol.20, No.1, 56–64.

11- SHAMKH, S; MOHAMMED, A; AL-ABEDI, G. 2022- Occupational Hazards among Nurses at Primary Health Care Centers in Al-Amara City/ Iraq. **Bahrain Medical Bulletin**, Vol. 44, No.1, 846-850.

12- NAHID, N; BEHZAD, I; REZA, K. 2021- Operating room nurses' lived experiences of occupational hazards: A phenomenological study. P**erioperative care and operating room management**, Vol.25, 100211.

13- TUDOR, C; VAN DER WALT, M; MARGOT, B; DORMAN, S.E; PAN, W.K; YENOKYAN, G; et al. 2014- Tuberculosis among healthcare workers in Kwazulu-Natal, South Africa: A retrospective cohort analysis. **BMC Public Health**, Vol.14, No.1, 1–9.

14- AHMED, SH. (2019). Assessment of Occupational Health and Safety Measures' Knowledge and Experienced Types of Hazards among Nursing Staff in Rania Hospital. **Erbil j. nurs. midwifery**, Vol. 2, No. 2, 85-92.

15- SATTAR, MEA; THAMER, MS; GATEA, AG. 2023- Health workers' adherence to occupational hazards preventive practices in Thi-Qar Governorate, Iraq. **J Public Health Afr**. Vol.14, No.10, 2788.

16- AL-SARRAJI, S; HASSAN, Hk FLAIH, B. 2017- Assessment of Occupational Hazards on Nurses Who Working in the Operative Room at AL-Amarah City Hospitals. **Kufa Journal for Nursing Sciences**, Vol.7, No. 2, 24–33.

فعالية الغلوبيولينات المناعية في التهاب العضلة القلبية عند الأطفال

Immunoglobulins Effective in Treatment of Myocarditis in Children

إعداد الدكتور

أحمد حسن اسماعيل

الملخص:

تمت دراسة التهاب العضلة القلبية عند الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال وذلك بين عامي 2002–2005 وقد اعتمد التشخيص على نتائج الفحص السريري والشعاعي والتحاليل المخبرية وايكو القلب لتبيان فعالية الغلوبيولينات المناعية ومقارنة نتائجها مع بقية المعالجات فقد قسم المرضى الى ثلاث أقسام طبق للقسم الأول الغلوبيولينات المناعية (10) مرضى، للجز الثاني (12) مريض وللجزء الثالث المقويات القلبية (15) مريض. فكانت النتائج على النحو التالي:

- بلغت نسبة تواتر قبول التهاب العضلة القلبية خلال فترة الدراسة 7.45 % مريض لكل 10 آلاف مريض.
- كانت إصابة الذكور أكثر قليلاً ممن إصابة الاناث.
- تركزت معظم الإصابات في السنتين الأوليتين من العمر، وفي فصلي الشتاء والصيف.
- شكلت الزلة التنفسية أشيع العلامات السريرية
- أكثر موجودات الفحص القلبي: خفوت أصوات القلب بالإصغاء
- شوهد ارتفاع الانزيمات القلبية خاصة CKفي كافة الحالات
- شوهد سوء وظيفة البطين الايسر في كافة الحالات
- بعد 2 يوم من تطبيق العلاج المقترح لمجموعات المرضى وجد تحسن في 70% من مرضى IVIGاو75 % من مرضى الستيروئيدات القشرية و53.3 % من مرضى المقويات القلبية. (وكذلك كانت النتائج بعد أسبوعين)
- بعد مضي شهر النتائج أبدت استقراراً وتحسناً في وظيفة البطين الأيسر والحجم المقذوف (EF) والتقاصر الجزيئي عند مرضى IVIGبأعلى نسبة.
- بعد سنة من تطبيق العلاج وجدنا أن جدوى تطبيق IVIGوجد في 60 % من الحالات، وفي 41.67 % من المرضى الذين طبقوا الستيروئيدات القشرية، وفي

33.33 % من المرضى الذين استخدموا المقويات القلبية (مع العلم أن 3 من الحالات التي طبقت الغلوبيولينات المناعية لم تراجع ولم تتابع بعد مضي سنة تقريباً).

- بمتابعة النتائج السابقة والمقارنة بينها نجد أن نسبة التحسن في الوظيفة القلبية كان الأفضل عند المرضى الذين طبقوا الغلوبيولينات المناعية وذلك بعد مضي فترة زمنية تقارب الشهر.
- ظهر اعتلال العضلة القلبية التوسعي كاختلاط في نصف الحالات؛ وهذا يبين مدى شيوع حدوث هذه الكينونة المرضية في سياق تطور هذا المرض.

الكلمات المفتاحية: الغلوبيولينات المناعية، الحجم المقذوف، قصور قلب احتقاني، اعتلال عضلة قلبية توسعي.

Summary

Cases of Pediatric myocarditis who admission in Children Hospital was studied between 2002-2005. Diagnosis depended on Clinical exam, laboratory studies and Echo for heart. To Know the effective of globuline comparison with other treatments; so the patients were divided to three parts, the first was given IVIG, second part take steroids, the last part take supportive treatment, results were:

Frequency of myocarditis was 7.45% for 10 thousand Patients.

Incidence in Male was approximately same in female

Most cases were in the first two years, in Summer and Winter.

Tachypnea was the most clinical sign

The most finding of cardiac exam was decreasing of heart sounds

Increasing of Heart Enzymes especially CK

Decreasing function of left ventricular was occurred in most cases

After 2 days of treatment: improving 70% of IVIG patients, 75 % of Steroid patient, 53 % of supportive drugs was seen

After 1 months of treatment: results were stable and improve in the left ventricular function

After 1 year: improvement in 60% of IVIG patients, 41.67% of steroid patients

Improvement in cardiac function was the best in IVIG patients

Dilated cardiomyopathy was occurred as complication and was the most

Key words: EF: Ejection fraction, CHF: Chronic heart failure, Immunoglobulins, steroids

المقدمة والتعريف Introduction and definition

التهاب العضلة القلبية هو اضطراب التهابي يصيب ألياف العضلة القلبية مترافق مع ارشاح التهابي مرافق، قد يترافق مع تنخر في ألياف العضلة القلبية. ويمكن أن يؤدي الى اعتلال توسعي فيها.

فالتهاب العضلة القلبية مرض سهل ممتنع في دراسته وتشخيصه وعلاجه.

التواتر Frequency

النسبة الفعلية غير معروفة لالتهاب العضلة القلبية كون معظم الحالات غير عرضية، بينما يبين تشريح الجثث دليلاً بنسبة 0.5 – 1 % على حدوث الالتهاب في الحالات المشتبه بها.

لوحظ وجود أذية في العضلة القلبية في 3–40% من الرضع والأطفال الذين توفوا بشكل مفاجئ (3 ،4).

المراضة :Morbidity

بسبب صعوبة التشخيص وكون معظم الحالات غير عرضية والموت المفاجئ وعدم إجراء التشريح المرضي لكل الحالات المشتبه بها فإن المراضة غير معروفة.

الجنس :Sex

لا علاقة للجنس بحدوث التهاب العضلة القلبية عند الأطفال، على الرغم من أن بعض الدراسات على الحيوانات بينت أن إصابة الذكور أشد منه عند الإناث.

العمر :Age

عند الكبار: العمر الوسطي 42 سنة.

عند الأطفال: غير معروف لأن معظم الحالات تمر دون تشخيص.

التصنيف :Classification

يقسم التهاب العضلة القلبية من ناحية السير السريري الى:

التهاب حاد: بداية حادة وتطور قصور قلبي، وذلك خلال (2–3) أشهر.

التهاب تحت حاد: يعامل كالحاد، لكن السير السريري أطول يصل حتى 18 شهر.

التهاب مزمن: وهو ما تجاوز الالتهاب مدة 18 شهر.

الموجودات المجهرية والعيانية: (5–6–7)

لوحظ وجود تبدلات عيانية غير منتمية للعامل المسبب (غير نوعية) من زيادة وزن القلب، وتأثر الحجرات القلبية بتوسعها، كما وتبدو العضلة القلبية شاحبة ورخوة مع نزوف نمشية تشاهد غالباً على سطح التامور.

كما وقد يشاهد انصباب تامور مرافق، مع رقة في جدار البطين الأيسر على الرغم من إمكانية ملاحظة فرط تصنع به.

يشاهد في المراحل الباكرة لالتهاب العضلة القلبية مجموعات داخل نسيجية من وحيدات النوى والحمضات.

نرى في الحالات الشديدة تنخر واسع في ألياف العضلة القلبية مع فقدان جسور الوصل بين هذه الألياف، مع وذمة وخصوصاً إذا كان المسبب فيروسات كوكساكي.

زيادة في الخلايا المصورية واللمفية حول الأوعية تشاهد في التهاب العضلة القلبية بفيروسات كوكساكي B، وهذه الموجودات تعتبر نادرة وقليلة وقد تشاهد إذا كان المسبب الريكتسيات، الفيرسيلا، المثقبيات وغيرها من الطفيليات، كما وتلاحظ عند استخدام السلفونواميدات.

الخراجات المجهرية والبقع البؤرية المتقيحة تشاهد في التهاب العضلة القلبية الجرثومي، ويترافق ذلك عادة مع التهاب التامور.

وصفت حدثيات تنكسية وارتشافية في حزمة هيس وفي العقدة الأذينية البطينية مع غياب الخلايا الالتهابية في حالات درست على رضع توفوا في ايرلندا الشمالية كان قد شخص لهم التهاب في العضلة القلبية

سريرياً (1–7)

قد تظهر علامات نقص النتاج القلبي: كتسرع القلب والنبض الضعيف والأطراف الباردة ونقص زمن الامتلاء الشعري، ويصبح الجلد شاحبا مع ظهورالترخمات الوعائية.

الأصوات القلبية قد تكون خافتة خاصة بوجود التهاب التامور، وقد يسمع الصوت الثالث S3 ،والنفخة القلبية الناتجة عن قصور الصمامات الأذينية البطينية.

الأعراض:

معظم حالات الالتهاب العضلة القلبية هي حالات تحت سريرية لا عرضية.

سجل الألم الصدري الحاد وعد الراحة الصدرية بنسبة قليلة من الحالات، حيث اتسم بأنه ألم جنبي حاد طاعن وعاصر مما يجعله صعب التمييز عن ألم الاحتشاء.

الخفقان Palpitationشائع نسبياً، ولدى حدوث الغشي syncopeفي التهاب العضلة القلبية يجب الانتباه إليه لأنه قد يكون إشارة لحدوث حصار أذيني بطيني أو لحدوث لانظميات وتسرع فوق بطيني اشتدادي (1–7) أو دلالة لإمكانية حدوث الموت المفاجئ عند هؤلاء المرضى.

عند المولودون حديثاً: يتظاهر المرض بضعف الرضاعة والهياج والتعرق في حالات CHF، عسرة تنفسية. يلاحظ الشحوب مع الزرقة الخفيفة سريريا بالإضافة الى شيوع العلامات الكلاسيكية لقصور القلب الاحتقاني (7–9). وكلما كان عمر المصاب بالتهاب العضلة القلبية أصغر كان الأرجح بدء إصابته داخل الرحم.

عند الرضع: تتضمن العلامات فشل نمو، قهم، تسرع قلب، زلة تنفسية، وزيز وتعرق عند الرضاعة. وقد تحدث أذية نهاية الأعضاء بسبب الغزو الفيروسي المباشر أو بسبب النتاج القلبي المنخفض وقد تصاب الجملة العصبية المركزية بنقص الأكسجة. في الحالات الشديدة يتطور احمضاض بسبب نقص النتاج القلبي ثم الموت.

عند الأطفال الأكبر (الدارجين): الأعراض البديئة تتضمن حمى خفيفة وشحوب ووهن عام ووسن مع نقص شهية وألم بطني وتعرق، مع خفقان وعدم تحمل الجهد، ومع تطور المرض تصبح الأعراض التنفسية هي المسيطرة، ومن الناحية السريرية تلاحظ علامات قصور القلب الاحتقاني من توسع للأوعية الوداجية وسماع خراخر رئوية، كما وقد يحدث تسرع قلب في أثناء الراحة وإمكانية حدوث لانظميات كالرفرفة الأذينية وتسرع القلب فوق البطيني، تسرع قلب بطيني أو حدوث حصار أذيني بطيني.

العلامات السريرية:

تتراوح العلامات من موجودات طبيعية الى علامات قصور قلب احتقاني صاعق.

تسرع القلب وتسرع التنفس شائعان، ونسرع القلب لا يتماشى مع ارتفاع الحرارة.

المرضى الأسوأ حالاً يملكون علامات ضعف دوراني عائدة لقصور قلب أيسر مع ظهور علامات كلاسيكية وهي: انتباج الأوردة الوداجية Jugular venous Distentionالحبن Ascites، الخراخر القاعدية Bibasilar crackles

الوذمات المحيطية Peripheral edema

يلاحظ الصوت القلبي الثالث أو نظم الخبب عند إصابة البطينين وتنقص حدة الصوت الأول ويمكن أن تحدث زرقة.

تسمع الاحتكاكات التامورية عند تطور انصباب جنب، ويندر تطور السطام التاموري.

بحال تطور اعتلال العضلة القلبية التوسعي فإن إمكانية حدوث الصمات الخثرية يصبح أكثر نواردا، وهذا يؤدي لظهور أعراض وعلامات هذه الصمات كالصمات الرئوية.

الفيزيولوجيا المرضية:

تحرض الإنتانات الفيروسية الأذية الالتهابية في العضلة القلبية، وينتج عنها ضخامة في العضلة وزيادة في حجم نهاية الانبساط البطيني الأمر الذي يؤدي الى زيادة في قوة الانقباض وتحسن في فترة الدفع ومنه تحسن في النتاج القلبي وذلك في فترة المعاوضة، أما في مرحلة انكسار المعاوضة القلبية فإن العضلة القلبية تصبح غير قادرة على الاستجابة بهذه الآلية الأمر الذي يقود الى نقص في النتاج القلبي وهنا:

أولاً يسعى الجهاز العصبي الودي للحفاظ على الجريان الدموي الجهازية عن طريق تقبض الأوعية الدموية وبالتالي زيادة الحمل البعدي، وينتج عن ذلك تسرع القلب والتعرق.

ثانياً: ينتج أثناء تطور قصور القلب الاحتقاني زيادة متزايدة في حجم وضغط نهاية الانبساط البطيني وزيادة في ضغط الأذينة اليسرى، وهذه الزيادة في الضغط تنتقل الى الجهاز الوريدي الرئوي مما يتسبب في حدوث وذمة الرئة.

ثالثاً: تتوسع كل الحجرات القلبية بشكل متزامن وخاصة البطين الأيسر، مما يؤدي لزيادة سوء الوظيفة القلبية ووذمة الرئة. وينتج عن التوسع البطيني تمطط الصمام التاجي (الحلقة الليفية للصمام التاجي) وقصور تاجي.

رابعاً: خلال مرحلة الشفاء من التهاب العضلة القلبية تستبدل الخلايا العضلية للقلب بخلايا ليفية، مما ينقص مرونة البطينات وينعكس على أداء العضلة القلبية.

الأسباب:

الأسباب متنوعة ومنتشرة وتملك توزعا جغرافيا وفصلياً (1–2) وهي تقسم الى أسباب مناعية وسمية وانتانية، والسبب الأكثر شيوعاً هو الفيروسات.

الأسباب الانتانية (خاصة الفيروسات) وهي الأكثر شيوعاً، وتعتبر فيروسات الكوكساكي (خاصة الكوكساكي B من عائلة فيروسات (Entero والأدينو فيروس (تحت الأنماط المصلية Cو O من عائلة فيروسات Adeno (6) أكثر الفيروسات إحداثاً لالتهاب العضلة القلبية بحيث تسبب أكثر من نصف الحالات. أما الفيروسات الأخرى التي يمكن ان تسبب إصابة العضلة القلبية منها: فيروسات الانفلونزا، وفيروسات التهاب الكبد، CMV، EBV، HSV، Echo virus، Varicella Zoster virus.

الأسباب الانتانية الأخرى متعددة وشائعة.

السبب البكتيري الأكثر شيوعاً بينها هو الدفتيريا.

يمكن ان ينتشر إنتان الدم بالمكورات العقدية والعنقودية وكذلك إنتان الدم بال Brucella، Bartonella ، Leptospira والسالمونيلا، Borrelia Burgdorferi: الجرثومة اللولبية المسببة لداء Lyme

يمكن أن يحدث التهاب العضلة القلبية الطفيلي في سياق داء المثقبيات Trypanosomiasis وداء الشعرينيات Toxoplasmosisأيضاً.

التهاب العضلة القلبية السمي:

يتضمن آليات بعوامل طبية وعوامل بيئية.

من الأدوية الأكثر شيوعاً التي تسبب التهاب عضلة قلبية من خلال إحداثها لتفاعلات مفرطة الحساسية وهي البنسلين، الأمبسلين، الهيدروكلورتيازيد، المتيل دوبا، مركبات السلفاميد، وهذه تترافق مع كثرة حمضات محيطية، حمى، طفح. كما وجد لدى المرضى الذين أخذت منهم خزعات ارتشاح الحمضات في الياف العضلة القلبية.

من المواد الطبية الأخرى التي تسبب التهاب عضلة قلبية بتأثير مباشر على القلب: الليثيوم، الدوكسوروبيسين، العديد من الكاتيكولامينات، والاسيتامينوفين. ويمكن أن يترافق الزيدوفودين أيضاً مع التهاب عضلة قلبية.

السموم البيئية: الرصاص، الزرنيخ، أحادي أكسيد الكربون.

لدغات: العناكب، العقارب والدبابير.

المعالجة بالأشعة: يمكن ان تسبب التهاب عضة قلبية مع إمكانية تطور اعتلال عضلة قلبية توسعي.

الأسباب المناعية المنشأ: لالتهاب العضلة القلبية يمكن أن تشمل عدداً من الاضطرابات وهي:

- اضطرابات الأنسجة الضامة مثل الذأبة الحمامية الجهازية والتهاب المفاصل الرثياني والتهاب الجلد والعضلات.
- اضطرابات ارتشاحيه والتهابية: الساركوئيد – التهاب الشريان بالخلايا العرطلة.

الرفض بعد زراعة القلب يمكن أن يتظاهر كالتهاب عضلة قلبية.

الدراسات المخبرية: Laboratory studies

الأنزيمات العضلية القلبية:

ترتفع هذه الأنزيمات عند التهاب العضلة القلبية ويكون ال Tropionin I هو الأكثر حساسية ونوعية لأنه يرتفع لفترة أطول.

الواشمة المصلية	الزيادة الباكرة (ساعات)	الذروة (سا)	مدة الزيادة	تعود للطبيعي	النوعية %	الحساسية %
Tropionin I	4–3	24–10	14–10 يوم	30 يوم	80	98 <
CK total	8–4	36–24	48–36 سا	4–2 يوم	95	98 <
CK MB	4–3	24–15	36–24 سا	3–2 يوم	93	94

- تكون قيم التروبيونين ا و CKMB أكثر ارتفاعاً في التهاب العضلة القلبية منه في اعتلالها التوسعي (16).
- يمتاز التروبيونين ا أنه أكثر نوعية وارتفاعاً من CKMB عند مرضى التهاب العضلة القلبية.
- نسبة CK MB / CK total في الحالة الطبيعية <2.5.

- نقول إن لدينا ارتفاع في قيم الخمائر عند ارتفاعها لأكثر من ضعف المقدار الطبيعي.
- مع الانتباه الى أن هذه الانزيمات ترتفع في حالات أخرى فمثلاً CPKيرتفع في (انحلال الدم – رضوض العضلات والتهابها). وكذلك ترتفع LDH في (الآفات الدماغية – الآفات العضلية). وأيضاً GOTترتفع في الآفات الكبدية. أما Tropionin I فهو يرتفع فقط في الآفات القلبية فقط (التهاب – ضخامة).

الدراسات الشعاعية: Radiograghy

صورة الصدر الشعاعية:

ظل العضلة القلبية قد يكون طبيعياً، وقد يكون كبيراً وذلك في التهاب التامور أو قصور القلب الاحتقاني، احتقان الأوعية الرئوية، وذمة سنخيه وخلاليه Interstitial and alveolar edema. ، انصباب جنبي .Pleural effusion

التصوير بالأمواج فوق الصوتية يبين ما يلي:

سوء الوظيفة الإنقباضية والانبساطية للبطين الأيسر ودرجة القصور التاجي، شذوذات حركة الحجاب الفاصل بين أجواف القلب وثخانته، تناقص في الجزء المقذوف (EF).

يمكن أن يشاهد انصباب تاموري.

الرنين المغناطيسي :MRI

- يبدي إشارة لكثافة غير طبيعية في العضلة القلبية المتأثرة، ففي الزمن الأول T1يكون للمرنان حساسية ونوعية تقترب من 100%.
- تكون الكثافة في البداية موضعه ثم تصبح أكثر تعمماً مع استمرار الحدثية الالتهابية (16–17).
- يفرق MRI بين الالتهاب المنتشر والموضع، كما أنه يفرق بين التهاب العضلة القلبية وأورامها.

فحوصات أخرى:

تخطيط القلب الكهربائي (ECG):

قد يكون طبيعياً وقد يتضمن بعض الموجودات:

I. تسرع القلب الجيبي هو الموجودة الأكثر شيوعاً وتواتراُ (4–5)
II. انخفاض فولتاج مركب QRSمع تغيرات في الموجة T والقطعة ST(7–3).
III. قد نجد تأخيراً في النقل متضمناُ: موبيتز I– موبيتز II –أو حصار قلب كامل (7)
IV. يشاهد في عدد من الحالات حصار الغصن الأيسر والأيمن وقد يستمر لأشهر وهذا نادر عند الأطفال.
V. قد تشاهد تغيرات تخطيطية تشير الى خوارج انقباض – تسرع قلب بطيني – تسرع قلب فوق بطيني اشتدادي وهي نادرة المشاهدة عند الأطفال (1).

التصوير بالأجسام المضادة لأضداد ميوزين الخلايا العضلية (إنديوم III) (1):

هو اختبار عالي الحساسية للنخر القلبي، لكنه يحمل نسبة عالية من النتائج الإيجابية الكاذبة.

على كل الأحوال غياب قبط أضداد الميوزين ذو قيمة تنبؤية عالية في الخزع السلبية (92–98%).

إجراءات غازية:

القثطرة القلبية: تظهر وضع الأوعية الاكليلية التي تكون سليمة عادة ' وتظهر تشوهات الحاجز الاذيني البطيني مع نقص في الجزء المقذوف، كما أنها إجراء غازي.

الخزعة القلبية: تؤخذ من شغاف القلب، لكنها ليست نوعية لالتهاب العضلة القلبية

عزل الفيروس وتفاعل سلسلة البوليميراز (PCR):

- ❖ عزل الفيروس من مواقع أخرى من الجسم يدعم التشخيص.

❖ تطابق نتيجة PCRللفيروسات المشاهدة في العينات المأخوذة من الانسجة القلبية مع تلك المأخوذة من أنسجة وسوائل الجسم الأخرى تساعد في التشخيص.

المعالجة :Treatment

الفئة الدوائية الأولى: العوامل المعدلة المناعية :Immunomodulationg Agents

هي الفئة الدوائية الواعدة في التهاب العضلة القلبية التي تنظم الاستجابة المناعية وتؤثر على الشلال المناعي بشكل جزئي بحيث أنها لا تلغي قدرة الجسم ودفاعاته على إزالة الفيروس.

اسم الدواء	الغلوبيولين المناعي ((Immune globuline IVIG • يعدل الاجسام المضادة للنخاعين عبر أجسام مضادة • تنظم عمل السيتوكينات ما قبل الملتهبة والمتضمنة .INF-ɣ • تحصر مستقبلات FCالموجودة على البالعات. • تثبط الخلايا Tو B المحرضة وتزيد من الخلايا T المثبطة. • توقف شلا المتممة. • تعزز من إعادة تشكيل النخاعين.
الجرعة الدوائية	2 غ / كغ على مدى 24 ساعة ، وبجرعة وحيدة وريدية .
موانع الاستعمال	فرط الحساسية للدواء – عوز IG A
التداخلات الدوائية	يمكن أن يتداخل الغلوبيولين المناعي مع الاستجابة المناعية للقاح الحي المضعف MMR ، لذلك يفضل عدم إعطاء الدواء خلال فترة 3 أشهر من اللقاح .
الحمل	لم تثبت سلامته أثناء فترة الحمل .
الوقاية	• يجب معايرة IGAقبل إعطاء IVIGلأنه قد تحدث تفاعلات تأقيه بحال عوزه.

	• التسريب يزيد اللزوجة المصلية وبالتالي الصمات الخثرية، ويزيد من خطر هجمات الشقيقة، والتهاب السحايا العقيم، الشرى والحكة والنمشات (2–30 يوم من الحقن). • أكثر التأثيرات الجانبية المشاهدة عند تسريب الغلوبيولين المناعي: توهج الوجه – العرواءات – الغثيان – الزلة التنفسية – تسرع القلب، ومن التأثيرات الجانبية الأقل: حمى – دوار –الصداع والتعرق الليلي.

يعطى ال IVIGفي علاج الهجمة الحادة لالتهاب العضلة القلبية.

الفئة الدوائية الثانية: مثبطات الخميرة المعدلة للانجيوتنسين (ACE):

هذه الفئة ذات فائدة في تدبير ارتفاع الضغط الدموي وتخفيض المقاومة الوعائية عن طريق إنقاص الانجيوتنسن (مقبض وعائي)، وذلك من خلال التأثير على جملة الرينين – أنجيوتنسين – ألدوسترون.

اسم الدواء	كابتوبريل Captopril يمنع تحول الانجيوتنسين I الى الانجيوتنسين II، وينقص من إفراز الالدسترون. كما و ينقص من الحمل البعدي و التنخر الخلوي القلبي .
الجرعة	أصغر من 6 أشهر: 0.05–0.5 ملغ / كغ / الجرعة، فموي، تعطى 2–3 مرات / اليوم. أكبر من 6 أشهر: 0.5– 2 ملغ / كغ الجرعة، فموي. تعطى 2 مرة باليوم

الفئة الدوائية الثالثة: حاصرات قنوات الكلس

تستخدم في الحالات الاقفارية، كما ويمكن أن تحسن وتفيد في اعتلالات العضلة القلبية الناتجة عن التهاب العضلة القلبية

اسم الدواء	الأملودبين مرخي للعضلات الاكليلية و يقود الى توسيع الاوعية الاكليلية ، كما يحسن توزيع الاكسجين القلبي .
الجرعة الدوائية	عند الأطفال غير محددة عند الكبار : 2.5 – 5 مع فموي 3–4 مرات

الفئة الدوائية الرابعة: المدرات

مدرات العروة: تستخدم لتدبير فرط حمل السوائل، والاقلال من احتباس الماء والصوديوم وبالتالي في تدبير الوذمة الرئوية والمحيطية.

اسم الدواء	الفيروسيميد: يزيد من إطراح الماء عن طريق تأثيره على مضخة الكلور والتي تمنع إعادة امتصاص الصوديوم والكلور من العروة الصاعدة من هنلة و الانبوب البعيد الكلوي .
الجرعة الدوائية	عند الأطفال : 0.5 – 2 مع / كغ / جرعة ، فموي / عضلي / وريدي ، على ألا تزيد عن 6 ملغ / كغ / جرعة .

اسم الدواء	كلورتيازيد Clorthiazidوهو مدر تيازيدي، إذا أعطي مع الفيوروسيميد يخفف من فرط كلس البول. وهو يثبط من عودة امتصاص الصوديوم في الانبوب البعيد في الكلية .
الجرعة الدوائية	عند الصغار: أصغر من 6 أشهر: 20–40 ملغ / كغ / يوم فموي مقسمة مرتين 2–8 ملغ / كغ / يوم وريداً مقسمة على جرعتين أكبر من 6 أشهر: 20 ملغ/ كغ / يوم فموي مقسمة على جرعتين 4 ملغ /كغ / يوم وريدي مقسمة على جرعتين

الفئة الدوائية الخامسة: المشابهات الأدرينرجية

الدوبامين هو طليعة الابينفرين لذلك فهو يحرض تحرر الكاتيكولامينات ذات المنشأ الداخلي ويحرض مستقبلات دوبامينية خاصة، ويسبب تقلص العضلة القلبية بتنبيه مستقبلات B1.

اسم الدواء	دوبامين Dopamine يحرض بالجرعات المنخفضة مستقبلات بيتا – 1 الأدرينرجية والمستقبلات الدوبامينية (توسع الاوعية الاكليلية).

	و يحرض بالجرعات الأعلى مستقبلات a الادينرجية (تقلص الاوعية الكلوية) .
الجرعة الدوائية	جرعة الأطفال والبالغين : 2–20 مكغ / كغ / دقيقة ، تسريب وريدي مستمر .

اسم الدواء	دوبيوتامين Dobutamine يحرض مستقبلات BI الادينرجية و يحرض مستقبلات a1 يدرجه أقل من الدوبامين ، ويؤدي الى ارتفاع أقل في المقاومة الوعائية المحيطية .
الجرعة الدوائية	2–15 مكغ / كغ / دقيقة .تسريب وريدي مستمر .و ذلك عند الأطفال و البالغين

الفئة الدوائية السادسة: الغليكوزيدات القلبية

تحسن وظيفة البطين الأيسر بزيادة القلوصية القلبية عن طريق تثبيط مضخة صوديوم/ بوتاسيوم أدينوزين ثلاثي الفوسفات(ATP ase (وهذا يؤدي الى زيادة الصوديوم داخل الخلية القلبية مما يحرض تبادل صوديوم– كالسيوم وزيادة تركيز الأخير ضمن الخلايا وبالتالي زيادة قوة التقلص.

اسم الدواء	الديجوكسين Digoxin غليكوزيد قلبي مع تأثير مقبض على الجهاز القلبي الوعائي بالإضافة الى تأثيرات غير مباشرة على الجهاز المذكور متمثلة بأفعال ناتجة عن زيادة الضغط الوسطي. مع زيادة التقلصات الانقباضية للعضلة القلبية .
الجرعة الدوائية	عند الصغار:

	الخدج: 20–30مكغ / كغ بتمام الحمل: 25–35 مكغ/ كغ 1–2 سنة: 35–60 مكغ / كغ 2–5 سنة: 30–40 مكغ/ كغ 5–10 سنوات: 20–35 مكغ /كغ فموي > 10 سنوات: 10–15 مكغ/كغ فموي جرعة الصيانة : 25–35 % من جرعة التحميل الفموي .

- بالإضافة الى ما ذكر سابقاً تستخدم الأدوية المضادة للانظميات عند حدوث خوارج انقباض مثل (ليدوكائين، أميوداورون (Amiodarone.
- كما وقد تم استخدام الأدوية المثبطة للمناعة Immunosuppresive Agent مثل السيكلوفوسفاميد أو الأزاثيوبرين لمدة شهر تقريباً في بعض الدراسات خاصة في الحالات التي اقترحت الآلية المناعية كمسبب فيها وقد أعطت نتائج جيدة. (5) .
- كما وتستخدم مثبطات الفوسفوديستيراز أدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي AMPC ((Inamrinone – Milrione بتأثيرها المقبض للمستقبلات a مما ينتج توسع وعائي كما لا تتأثر مضخة الصوديوم– بوتاسيوم كما في استخدام الديجيتلات.

الاختلاطات Complication

A. قصور القلب الاحتقاني
B. اعتلال العضلة القلبية التوسعي في 37–40 % من الحالات (2–5).
C. اللانظميات Dysrhythmiasis
D. التهاب العضلات المتكرر Recurrent myositis.
E. استرواح الصدر Pneumothorax.
F. ثقب أو تمزق البطين الأيمن

G. صمات خثرية Thromboembolism.

السير والتطور: Prognosis

- أغلب الحالات صامتة سريرياً وتنتهي بدون نتائج أو اختلاطات بشكل عفوي.
- تكون نسبة الوفيات والمراضة لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني كنتيجة لالتهاب عضلة قلبية متعلقة بسوء وظيفة البطين الأيسر.
- يحدث لدى نصف المرضى الذين لديهم بداية CHF تحسن مقبول في الوظيفة القلبية بعد المعالجة.
- لدى المرضى الذين هم بحاجة الى زراعة القلب خطورة متزايدة لحدوث التهاب العضلة القلبية المتكرر ورفض الطعم.

التشخيص التفريقي: Different Diagnosis

1. عوز الكارنيتين البدئي: يحدث الاضطراب في هذا المرض لناقل الكارنيتين.
يدعم التشخيص: مخطط الحموض العضوية في البول يظهر وجود بيلة ثنائية الكاربوكسيل مع نقص الخلون.
2. التهاب التامور: يتظاهر بألم صدري على هيئة إحساس طاعن حاد فوق البرك والظهر والكتف الايسر يزداد بالاستلقاء على الظهر ويخف بالجلوس، تسمع بالإصغاء الاحتكاكات التامورية.
3. أخطاء المتقدرات الوراثية: هي مجموعة من الاضطرابات السريرية العديدة وتنتج عن طفرات في ال DNAالنووي وال DNAالمتقدري وتصنف الى:
4. داء المران الليفي الشغافي (التليف الشغافي): وهذا قد يكون بدئي: بحيث يكون جوف البطين الايسر متوسع أثناء الرضاعة، أو ثانوي.
5. اعتلال العضلة القلبية التوسعي

6. الأسباب القلبية: كالشذوذات الخلقية والمكتسبة للشرايين الاكليلية – اضطرابات النظم التسارعية –فرط كوليسترول الدم العائلي.
7. المنشأ الشاذ للشريان الاكليلي الايسر: خاصة من الشريان الرئوي.
8. أورام العضلة القلبية
9. أدواء خزن الغليكوجين
10. تضيق الصمام الأبهر

الهدف من البحث:

تسليط الضوء على التهاب العضلة القلبية، ومعرفة هذا المرض من حيث شيوعه، تظاهراته السريرية واختلاطاته ومدى جدوى فعالية تطبيق الغلوبيولينات المناعية ومقارنتها مع المعالجات الاخرى في كبح هذا المرض وتحسين الوظيفة القلبية ونسبة البقيا والتعرف على الصعوبات التي تحول دون إجراء التدبير الأمثل.

عينة البحث:

شملت الدراسة الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي خلال فترة ثلاث سنوات ما بين بداية 2002ونهاية 2004 كدراسة راجعة و دراسة مستقبلية لعام 2004–2005 والمتراوحة أعمارهم منذ الولادة و حتى سن 13 عام و المشخص لهم التهاب عضلة قلبية حاد، وقد بلغ عدد الحالات 37 حالة حيث قسمت الى ثلاث مجموعات بناء على الخطة المتبعة في تدبير المرضى حيث طبق لكافة المجموعات القلبية ،وطبق لمجموعة من المرضى الستيروئيدات القشرية (البريدنيزولون) بجرعة 2 مع /كغ /اليوم (37/12 أي 23.43%) ، و طبق لمجموعة أخرى الغلوبيولينات المناعية بجرعة 2 مع / كغ / اليوم (37/10 أي 40.54 %) و تم مراقبة المرضى من الناحية السريرية و المخبرية و الشعاعية و تسجيل التطورات الطارئة عليهم خلال فترات متتابعة .

مواد وطرق البحث:

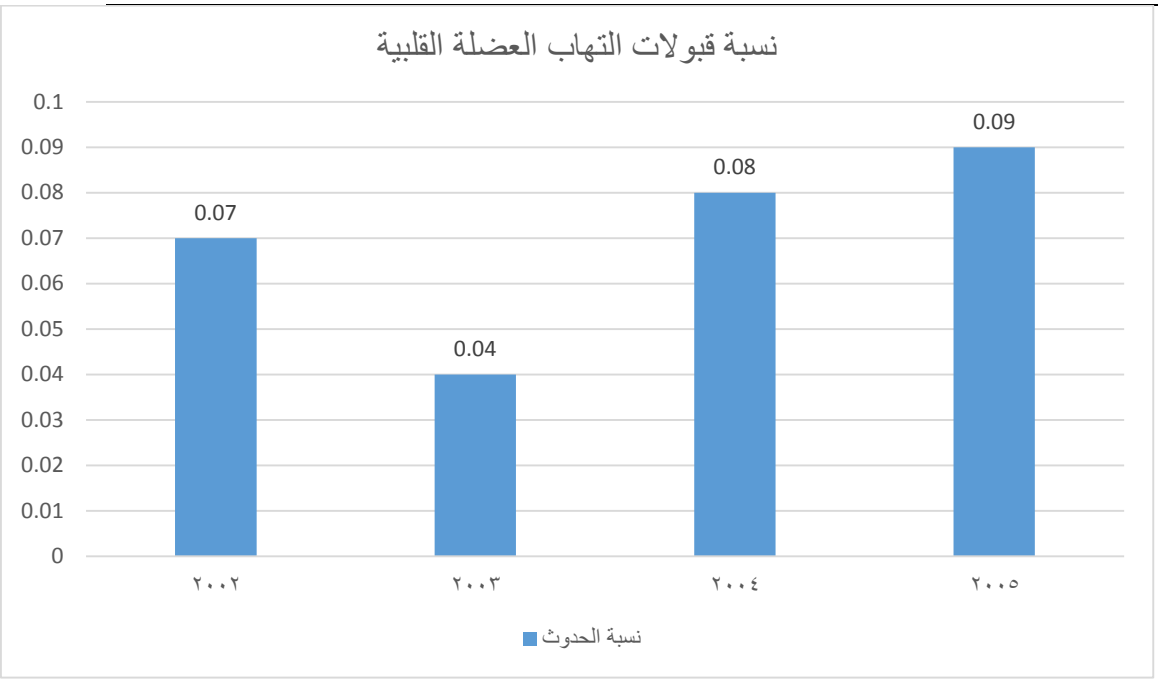
1. أضابير المرضى في مشفى الأطفال، وتضمن ذلك: الاستجواب والفحص السريري والوسائل التشخيصية المتممة
2. المعلومات الإحصائية من قسم الإحصاء بمشفى الأطفال

نسبة الحدوث:

من خلال متابعة عدد القبولات في مشفى الأطفال خلال سنوات الدراسة تبين أن نسبة حدوث التهاب العضلة القلبية هو 0.07 وأن نسبة حدوثها في دراسة للطبيب محمد حسن عام 1992–1993 والتي تضمنت 33 حالة هي 0.08 (8).

السنة	عدد قبولات مشفى الأطفال	عدد حالات التهاب العضلة القلبية	النسبة المئوية للقبول بالعام 1 لكل 10 آلاف	نسبة الحدوث %
2002	12414	9	7.25	0.07
2003	12402	5	4.03	0.04
2004	12572	11	8.75	0.08
2005	12272	12	9.78	0.09

جدول (1) يبين نسبة حدوث التهاب العضلة القلبية



المخطط (1) يوضح نسبة قبولات التهاب العضلة القلبية.

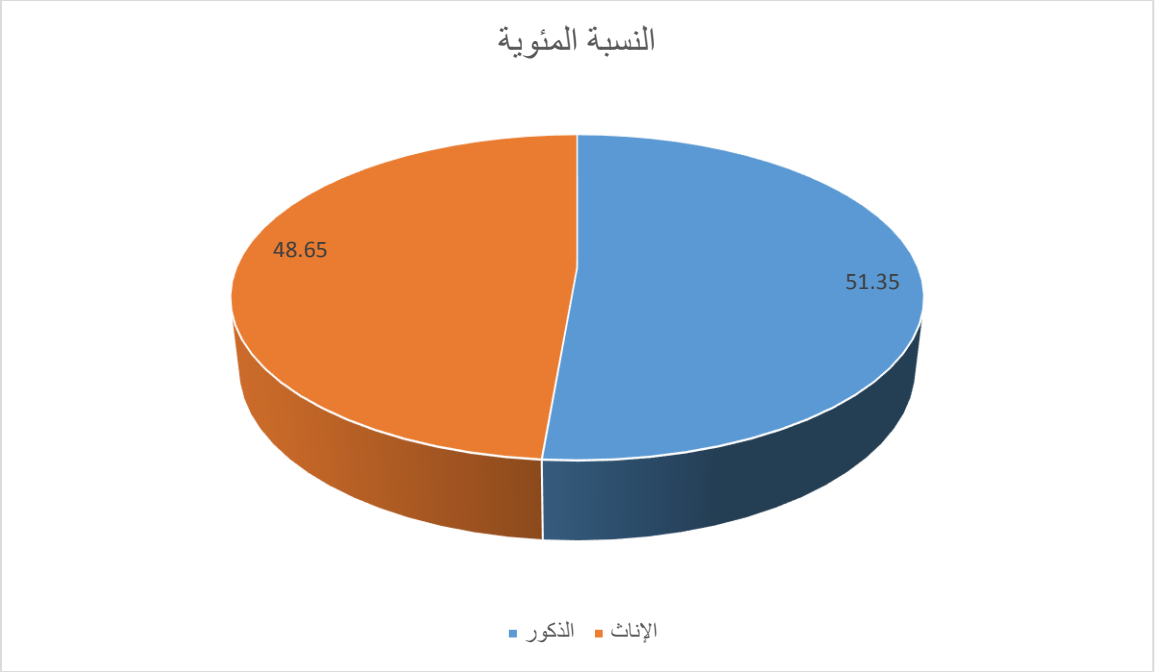
الجنس:

أظهرت النتائج خلال السنوات المذكورة أعلاه وجود 19 حالة عند الذكور من أصل 37 حالة، والجدول التالي يوضح ذلك:

	ذكور	إناث
عدد الحالات	19	18
النسبة المئوية	%51.35	% 48.65
نسبة الذكور للإناث	1.05	1

جدول (2) يبين نسبة إصابة الذكور والاناث

وبذلك نرى أن نسبة إصابة الذكور للإناث هي 1:1.05 وهذا يبين أن لا علاقة للجنس كعامل مؤهب لالتهاب العضلة القلبية.

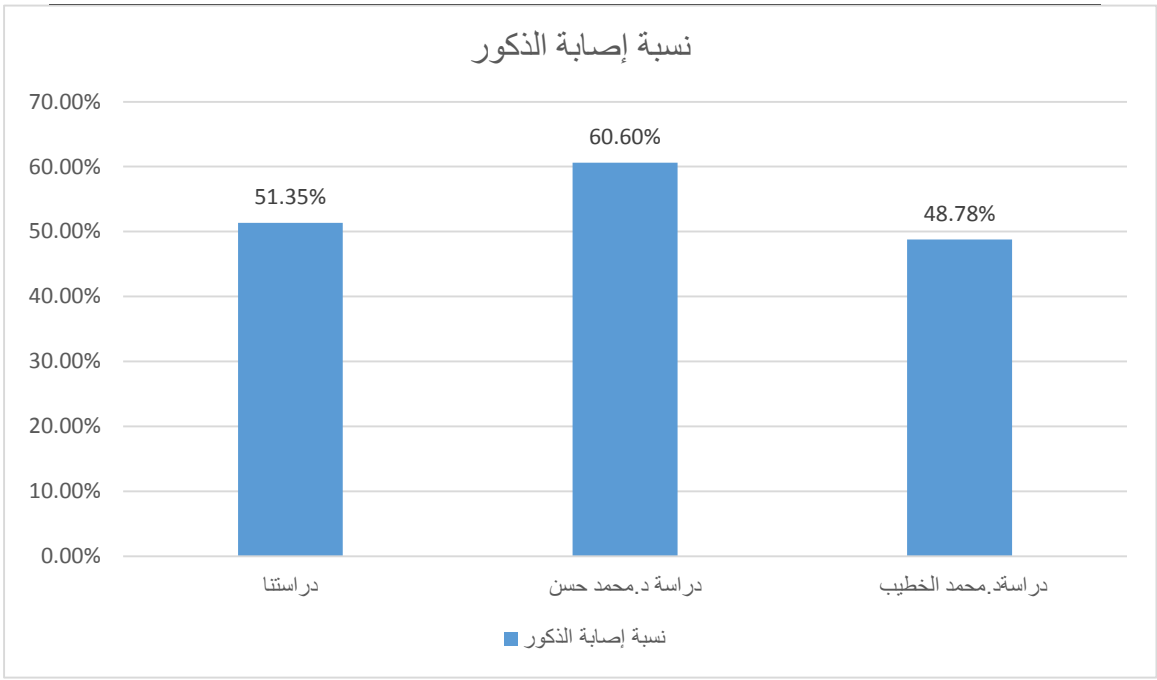


المخطط (2) يوضح التوزع حسب الجنس

وفي دراسة د. محمد الحسن كانت إصابة الذكور أكثر من إصابة الاناث (2:3) أما في دراية دزر محمد الخطيب والتي جرت عام 1983–1984 والتي كان عدد حالاتها 41 حالة، كانت نسبة إصابة الإناث تساوي نسبة إصابة الذكور (9).

	عدد الذكور/ عدد الحالات الاجمالي	نسبة إصابة الذكور
دراستنا	37/19	%51.35
دراسة د. محمد حسن	33/20	%60.6
دراسة د. محمد الخطيب	41/20	%48.78

نستنتج من مقارنة النتائج أن نسبة إصابة الجنسين (في دراستنا ودراسة د. محمد الخطيب) متساوية، وتختلف عن دراسة د. محمد حسن التي تبين سيطرة الذكور.

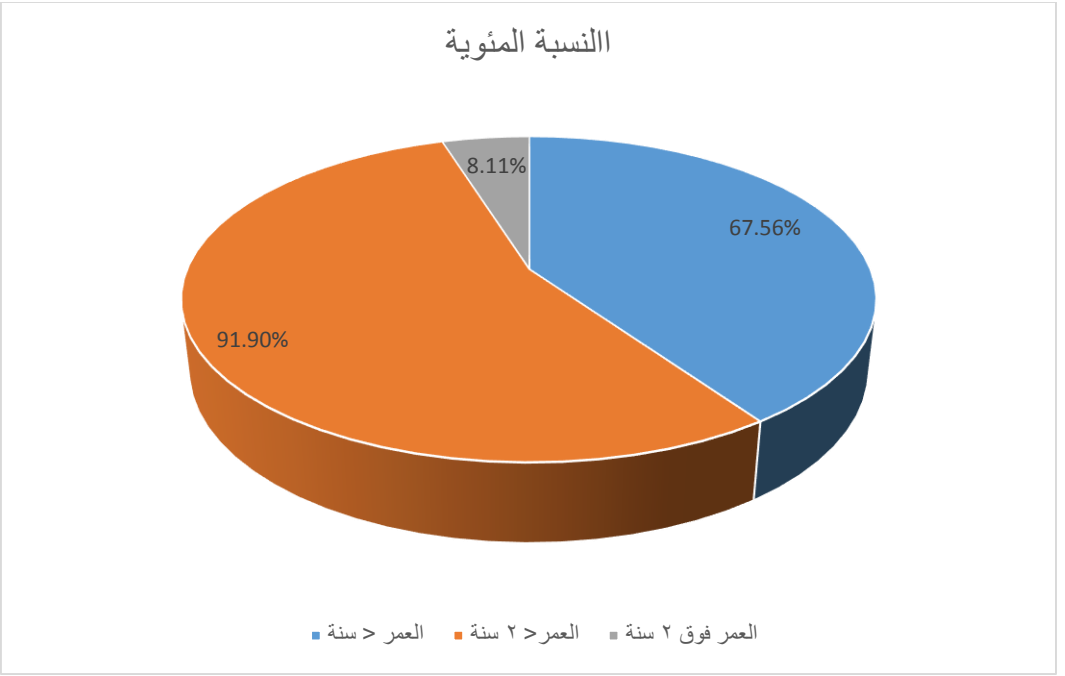


العمر:

تراوحت أعمار المرضى ما بين شهر–12 سنة وكان عدد المرضى الذين هم دون السنة من العمر (37/25 أي 67.56%)، بينما مثل عدد المرضى دون عمر السنتين (37/34 أي 91.90 %).

	العمر< سنة	العمر < 2 سنة	فوق 2 سنة
عدد الحالات	37/25	37/34	37/3
النسبة المئوية	%67.56	%91.90	%8.11

جدول (3) يبين أعمار المرضى المصابين بالتهاب عضلة قلبية



المخطط (3) يبين العلاقة مع العمر

من خلال دراسة الجدول السابق تبين أن معظم الإصابات تركزت في عمر أقل من سنتين بسبب شيوع الانتانات التنفسية العلوية في هذه المرحلة من العمر وبالمقارنة مع دراسة د. محمد حسن ودراسة د. محمد الخطيب نجد نتائج موازية لنتائج دراستنا

	العمر< سنة	العمر> 2 سنة	العمر> 2 سنة
دراستنا	67.56	%91.9	%8.11
دراسة د محمد حسن	%63.63	%78.78	%18.18
دراسة د.محمد الخطيب	%48.78	%68.29	%29.54

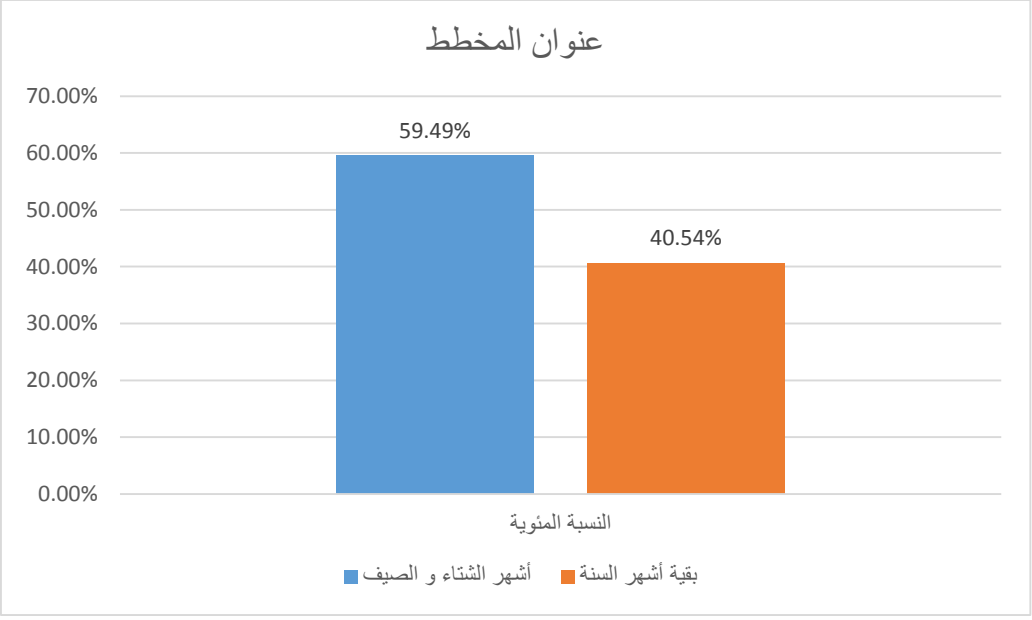
نلاحظ أن هناك فرق واضح مع دراسة الخطيب وربما ذلك عائد الى التطور الكبير في عملية تشخيص المرضى سريرياً وذلك في السنوات الأخيرة مع الثمانيات من القرن الماضي.

البيئة والفصل:

تركز عدد هام من الإصابات في فصلي الشتاء والصيف (37/22 أي 59.46%) مع وجود حالات أخرى توزعت بين أشهر السنة (37/15 أي 40.54 %) وهذا ماهو موضح في الجدول التالي، حيث نلاحظ أن توزع الإصابات كان في أشهر الشتاء والصيف وهذا عائد الى شيوع الانتانات التنفسية العلوية والمعوية في هذه الفترات من السنة.

	فصلي الشتاء و الصيف	بقية فصول السنة
عدد الحالات	22	15
النسبة المئوية	%59.46	%40.54

جدول (4) يبين توزع المرضى في أشهر السنة

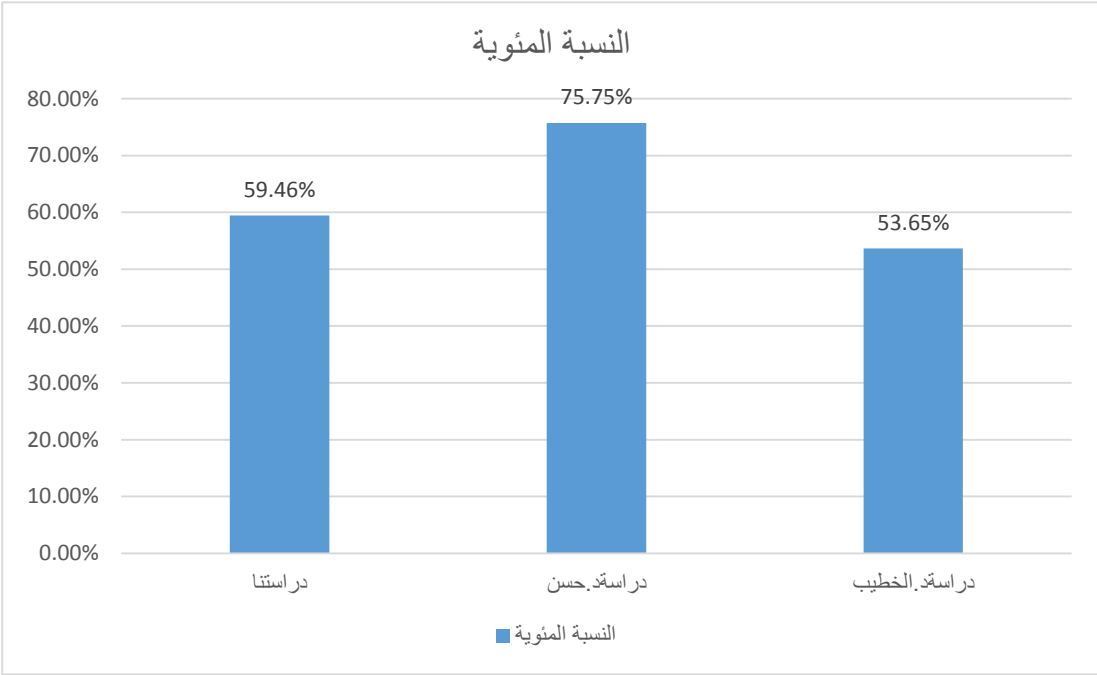


المخطط (4) يبين توزع المرضى على مدار أشهر السنة

ونجد هنا تطابقاً من حيث النتائج مع الدراستين المذكورتين كما هو موضح بالجدول التالي

	دراستنا	دراسة د. محمد حسن	دراسة د.محمد الخطيب
نسبة الحدوث في الصيف و الشتاء	%59.46	%75.75	%53.65
عدد الحالات	22	25	22

وهذه النتائج تمثل بيانيا على النحو التالي:



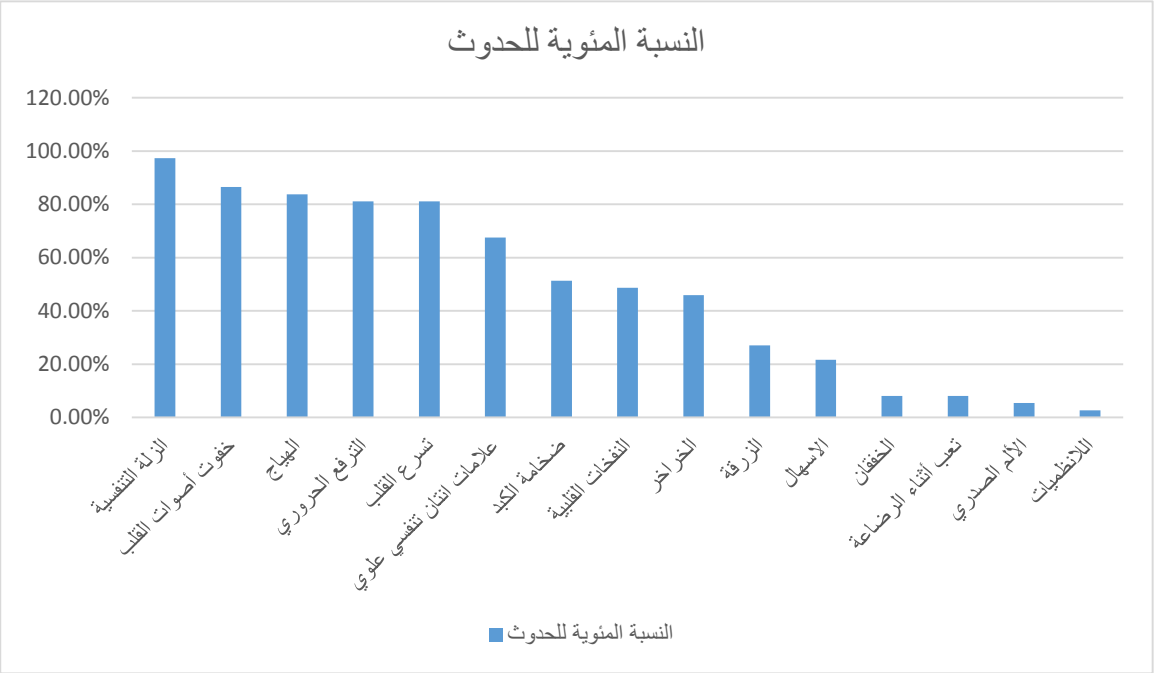
الأعراض والعلامات:

بالرجوع الى الشكاوى التي راجع بها أهل المرضى وجد أن الزلة التنفسية شكلت أكثر سبب راجع من أجله المرضى بعدها تأتي أعراض كالهياج والترفع الحروري كما يوضحه الجدول التالي:

العرض/ العلامة/ الشكوى	عدد الحالات	دراستنا	دراسة د. محمد حسن	دراسة د.محمد الخطيب
الزلة التنفسية	36	%97.3	%90	%73
خفوت أصوات القلب	32	%86.48	%63.6	%73
الهياج	31	%83.78	–	–
الترفع الحروري	30	%81.08	%81	%41
تسرع القلب	30	%81.08	%100	%85
علامات انتان تنفسي علوي	25	%67.56	%33.30	%17
ضخامة الكبد	19	%51.35	%54	%36.5
النفخات القلبية	18	%48.64	%12.1	%.26
خراخر بالإصغاء	17	%45.94	–	–
الزرقة	10	%27.03	%45.2	%26.5
الاسهال	8	%21.62	%21.2	%24
الخفقان	3	%8.11	%9	%17
التعب أثناء الرضاعة	3	%8.11	–	–
الألم الصدري	2	%5.4	–	–

اللانظميات	1	2ز 7%	–	–

جدول (5) يبين أهم الأعراض والعلامات عند المرضى



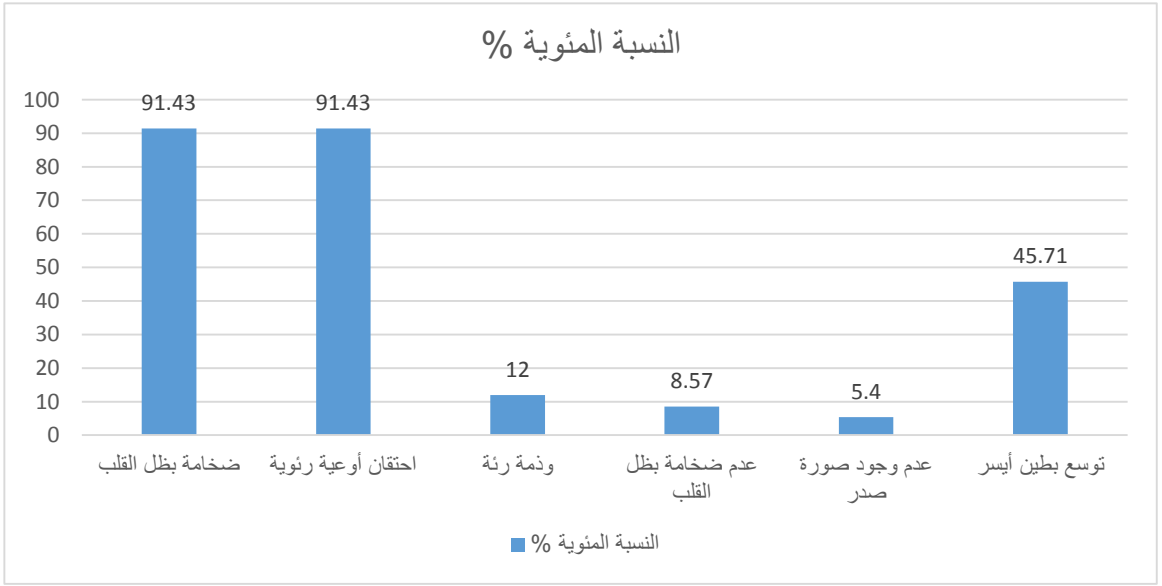
شكلت الزلة التنفسية أكبر نسبة من حيث الأعراض، أما الترفع الحروري وتسرع القلب فقد شكلت نسبة 81.08%وبالمقارنة مع الدراستين السابقتين نجد تقارب في نسب الحدوث.

صورة الصدر الشعاعية:

بقراءة الصور الشعاعية شوهد ضخامة بظل العضلة القلبية واحتقان بالأوعية الرئوية في 32 حالة من أصل 35 حالة كما في الجدول التالي:

موجودات صورة الصدر	ضخامة بظل القلب	احتقان الأوعية الرئوية	وذمة الرئة	عدم ضخامة بظل القلب	عدم وجود صورة صدر	توسع بطين أيسر
عدد الحالات	35/32	35/32	35/5	35/3	37/2	35/16
النسبة المئوية %	91.43	91.43	14.28	8.57	5.4	45.71
دراسة د.محمد حسن %	91	91	12	9	–	36

جدول (6) يبين موجودات صورة الصدر الشعاعية



جدول (6) يبين موجودات صورة الصدر الشعاعية

ونجد من خلال متابعة النتائج تطابق الحصيلة بين الدراستين. وبالنسبة لضخامة العضلة القلبية التي شوهدت في 91.43 % من الحالات توزعت فيها درجات المشعر القلب الرئوي على النحو التالي:

درجة I(55–60 %): وجد في 32/7 أي بنسبة 21.87%.

درجة II(60–65 %): وجد في 32/16 أي بنسبة 50%.

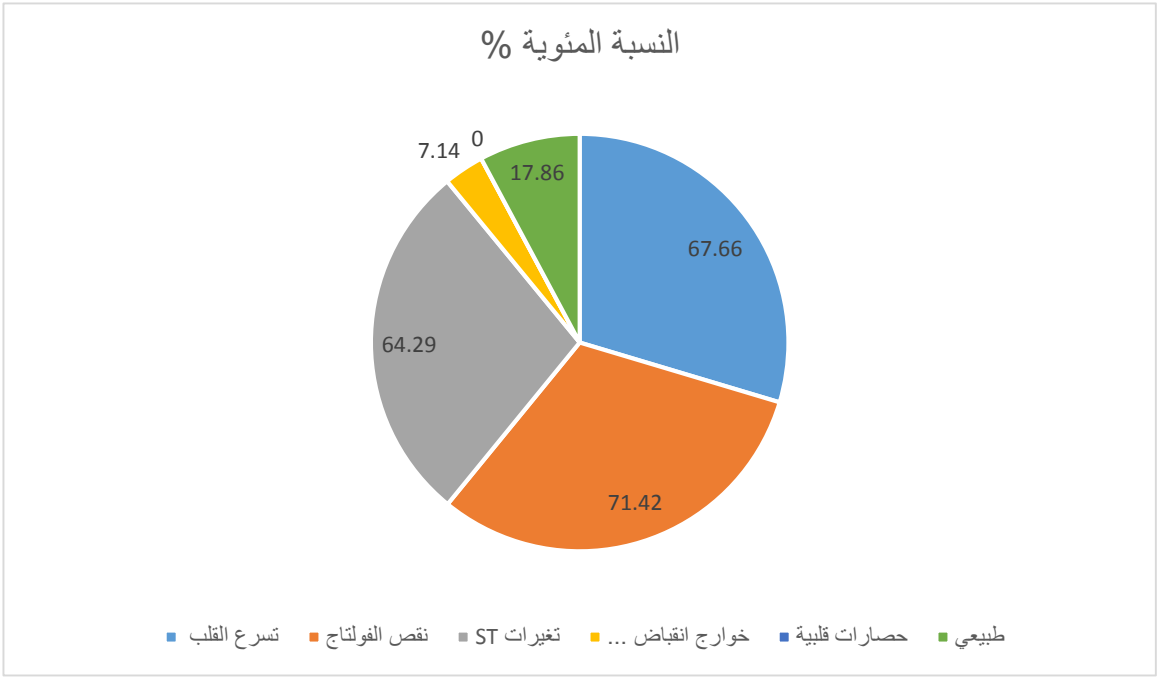
درجة III(<65 %): وجد في 32/9 أي بنسبة 28.13%

تخطيط القلب الكهربائي:

أجري ل 28 حالة فقط حيث وجد تسرع القلب في 18 حالة، كما ووجد نقص الفولتاج في 20 حالة كما في الجدول:

موجودات التخطيط	تسرع القلب	نقص الفولتاج	تغيرات ST و تبدلات T	خوارج انقباض ، تسرع قلب بطيني و فوق بطيني	حصارات القلب	موجودات طبيعية
عدد الحالات	28/19	28/20	28/18	28/2	28/0	28/5
النسبة المئوية%	67.66	71.43	64.29	7.14	0	17.86
دراسة د.محمد حسن %	100	70	75.5	–	3	0

جدول (7) يبين موجودات تخطيط القلب الكهربائي



من متابعة النتائج الموجودة في الجدول السابق نجد أن خوارج الانقباض وجدت في 2 حالة من الحالات المجرى لها تخطيط القلب الكهربائي، في حين لم نجد موجودات تشير الى حصار القلب، كما لم يجر التخطيط في 9 حالات من أصل مجموع المرضى (24.32%). ونجد بالمقارنة وجود تباين ضئيل بين نتائج دراستنا ونتائج دراسة د. محمد حسن..

الخزعة والقثطرة القلبية:

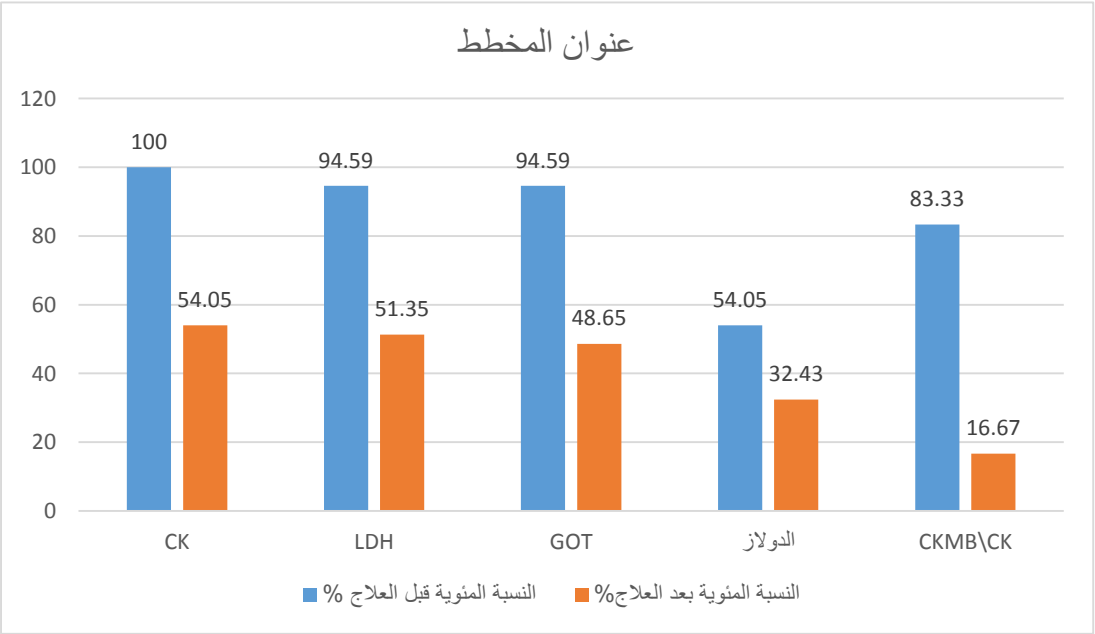
لم تجر في أي من الحالات بسبب تقني وباعتبارها إجراء غازي.

الأنزيمات القلبية:

أبدت الحالات المدروسة قيم مرتفعة لقيم الخمائر القلبية، فقد كان لبعضها نوعية ومدلول خاص اتجاه التهاب العضلة القلبية، ومؤشر لمسيرة تطور هذا المرض. وهذا ما يبينه هذا الجدول

	قبل العلاج		بعد العلاج (سنة تقريباً)	
	عدد المرضى بحال ارتفاع القيم المخبرية	النسبة المئوية %	عدد المرضى الذين عادت لديهم الانزيمات الى قيمها الطبيعية	النسبة المئوية %
Ck	37/37	100	37/20	54.05
LDH	37/35	94.59	37/19	51.35
GOT	37/35	94.59	37/18	48.65
ألدولاز	37/20	54.05	37/12	32.43
CKMB\CK	12/10	83.33	12/2	16.67

جدول (8) قيم الانزيمات القلبية قبل وبعد العلاج



من الجدول نجد أن عدد الذين تحسنوا على التدابير العلاجية بعد سنة من تطبيقها هم (37/20) مريض حيث عاد مستوى الأنزيمات لديهم الى القيم السوية، أما بالنسبة لقيم CK-MB فقد أجريت في 12 حالة فقط من الحالات المدروسة وذلك بسبب الصعوبات التقنية والمادية وعدم توفره في مشفانا، أما القيم غير المرتفعة لأنزيم CK-MB فقد عزيت الى سوء التوقيت في أخذ العينة، واستمرار ارتفاع قيم CKعند بعض المرضى كان لأسباب غير قلبية أو لأخطاء مخبرية.

الخمائر القلبية في دراسة د. محمد حسن وجدت مرتفعة في 94% من الخالات ووجدت طبيعية في 2 حالة فقط.

قيم مخبرية أخرى:

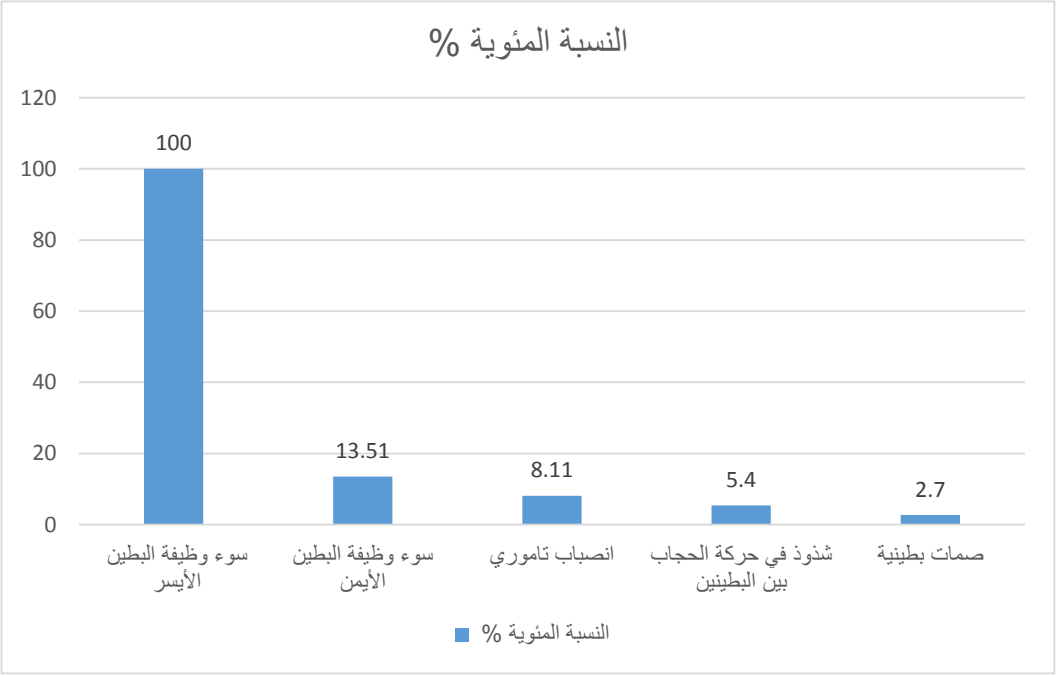
- بالنسبة للكريات البيض وجدت مرتفعة في 37/30 حالة (81.08 %)؛ كانت معظمها على حساب اللمفاويات 30/21.
- قيم سرعة التثفل :ESR وجدت مرتفعة في 37/21 حالة (56.76%).
- وجدت مستويات عالية للبروتين الارتكاسي CRPفي 37/8 حالة (35.14 %).

ايكو القلب:

من خلال دراسة المرضى بإجراء ايكو القلب وتقييم البطين الأيسر بمتابعة نتائج :FS Fractional Shortening و EF: Ejection Fraction مع العلم أن قيم FSالطبيعي هي: 28–44 وقيم EFالطبيعية هي 55–82 ، وجدت النتائج التالية:

موجودات الايكو	سوء وظيفة البطين الأيسر	سوء وظيفة البطين الأيمن	انصباب تاموري	شذوذ في حركة الحجاب بين البطينين	صمات بطينية
عدد المرضى المصابين	37/37	37/5	37/3	37/2	37/1
النسبة المئوية %	100	13.51	8.11	5.4	2.7

جدول (9) يبين موجودات ايكو القلب



هنا نجد أن سوء وظيفة البطين الأيسر وجدت في جميع الحالات، ولم ينج البطين الأيمن من الإصابة حيث شوهدت إصابته في 13.15 % من المرضى، وقد شاركت إصابة التامور في 8.11 % من الحالات.

بعد تطبيق التدابير العلاجية المذكورة:

بعد 48 ساعة: وبمراقبة المرضى قبل وبعد تطبيق العلاج وجد تحسن في الوظيفة القلبية وحركة البطين الأيسر في (8 حالات من أصل 15 حالة تم تدبيرها بالمقويات القلبية فقط، وتحسن في 9 حالات من أصل 12 حالة طبق لها الستيروئيدات القشرية البريدنيزولون وذلك بجرعة 1–2 مع /: غ / اليوم.، وفي 7 حالات من أصل 10 حالات طبق لها الغلوبيولين المناعي بجرعة 2 غ /كغ / اليوم ولمدة يوم واحد.

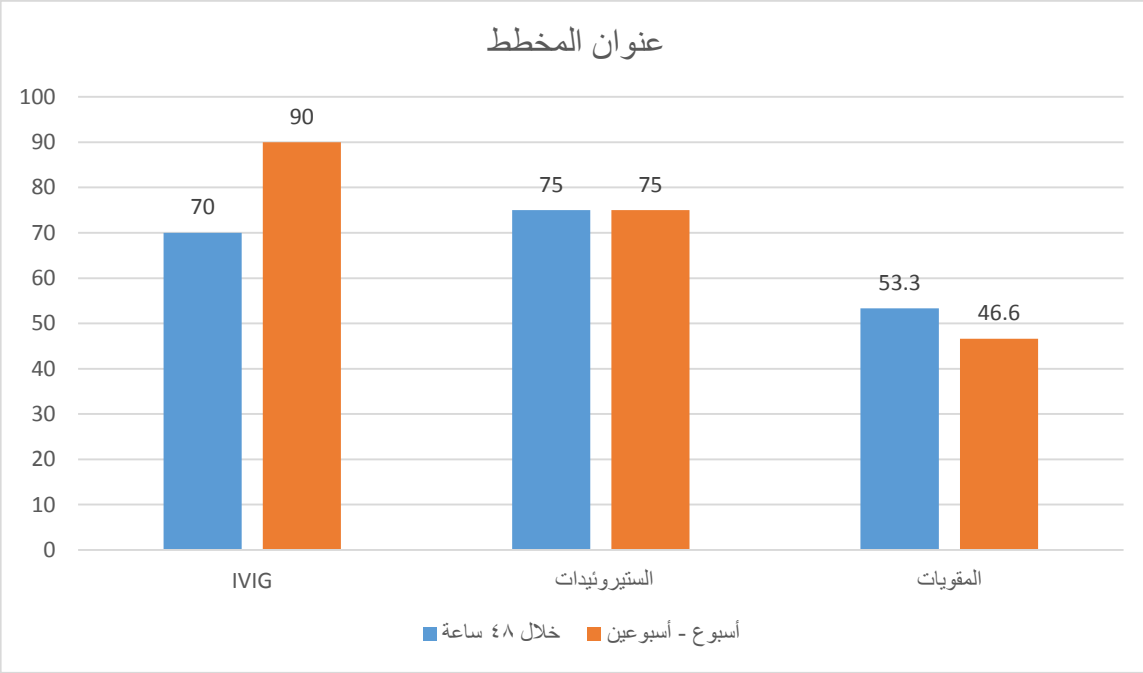
بعد مضي 5–7 أيام: من تطبيق العلاج المقترح وجد: تحسن في حركية البطين الأيسر والفعالية القلبية في (7 حالات في المجموعة التي أخذت المعالجة الداعمة بالمقويات القلبية، وفي 9 حالات من مجمل المرضى الذين عولجوا بالستيروئيدات القشرية، وعند 9 حالات في الأطفال الذين تلقوا الغلوبيولين المناعي).

بعد مرور 14 يوم على تطبيق العلاج بينت الاستقصاءات تكرر نفس النتائج الملاحظة بالمراقبات بعد مضي 5–7 أيام من تطبيق العلاج المقترح.

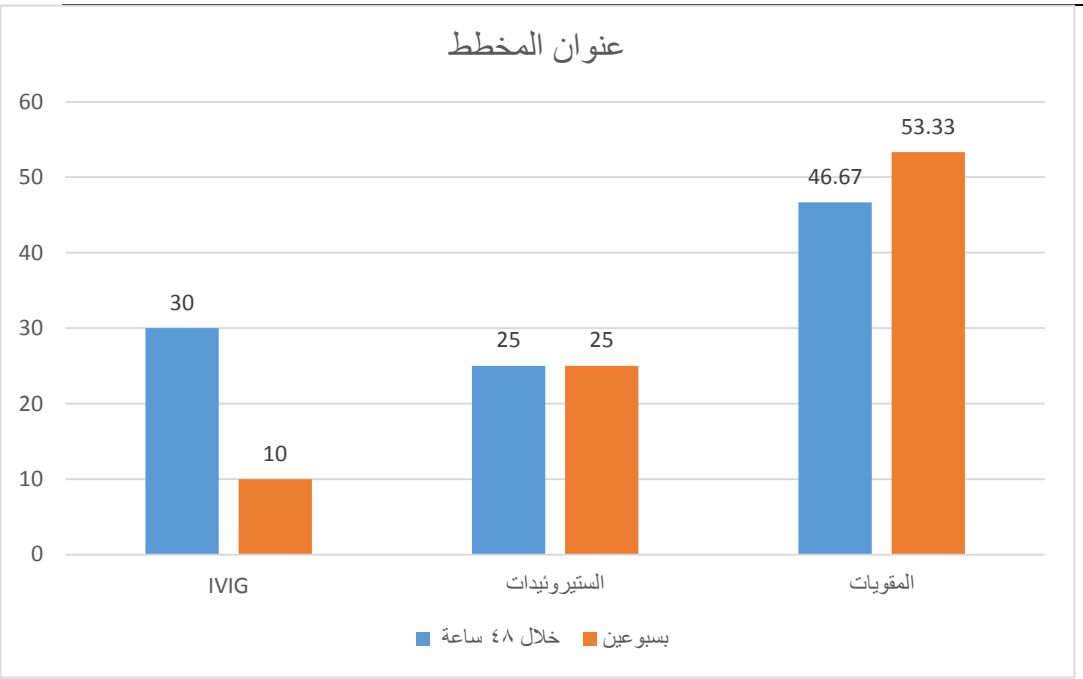
	خلال 48 ساعة			أسبوع – أسبوعين		
	IVIG	الستيروئيدات	المقويات	IVIG	الستيروئيدات	المقويات
العدد المتحسن	10/7	12/9	15/8	10/9	12/9	15/7
النسبة المئوية%	70	75	53.3	90	75	46.6
عدم التحسن	10/3	12/3	15/7	10/1	12/3	15/8
النسبة المئوية	30	25	46.67	10	25	53.33

لعدم التحسن%						

جدول (10) يبين مدى استجابة المرضى من حيث الفعالية القلبية على العلاج المطبق



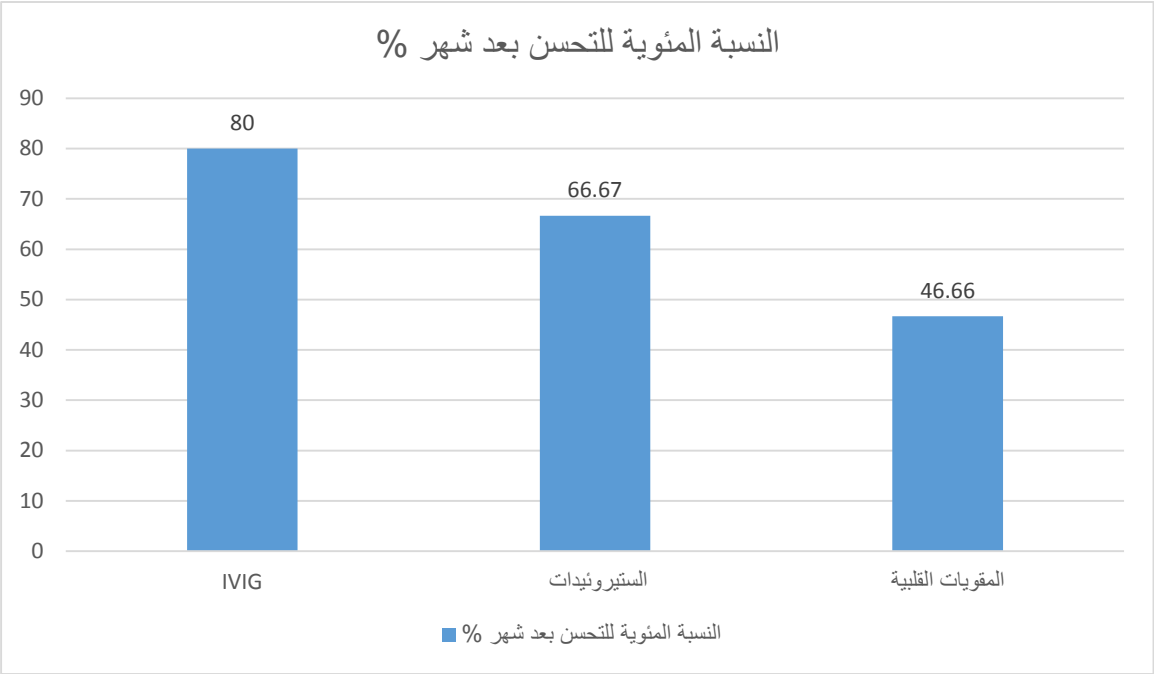
مخطط يظهر مدى التحسن على المعالجات المطبقة خلال 48 ساعة وبعد أسبوعين



مخطط يبين عدم التحسن على المعالجات ب عد48 ساعة وبعد أسبوعين

بعد مرور شهر من تطبيق العلاج وجد عند المرضى الذين طبقوا المقويات القلبية تحسن في 7 حالات ولم يتم التحسن في 8 حالات، وفي المرضى الذين طبقوا الستيروئيدات القشرية وجد التحسن في 8 حالات وعدم التحسن وجد في 4 حالات، أما بالنسبة للمرضى الذين طبقوا الغلوبيولينات المناعية فقد وجد تحسن في 8 حالات بعد مضي شهر (80%).

بعد شهر			
	IVIG	الستيروئيدات	المقويات القلبية
التحسن	10/8	12/8	15/7
النسبة المئوية %	80	66.67	46.66
عدم التحسن	10/2	12/4	15/8
النسبة المئوية %	20	33.33	53.33



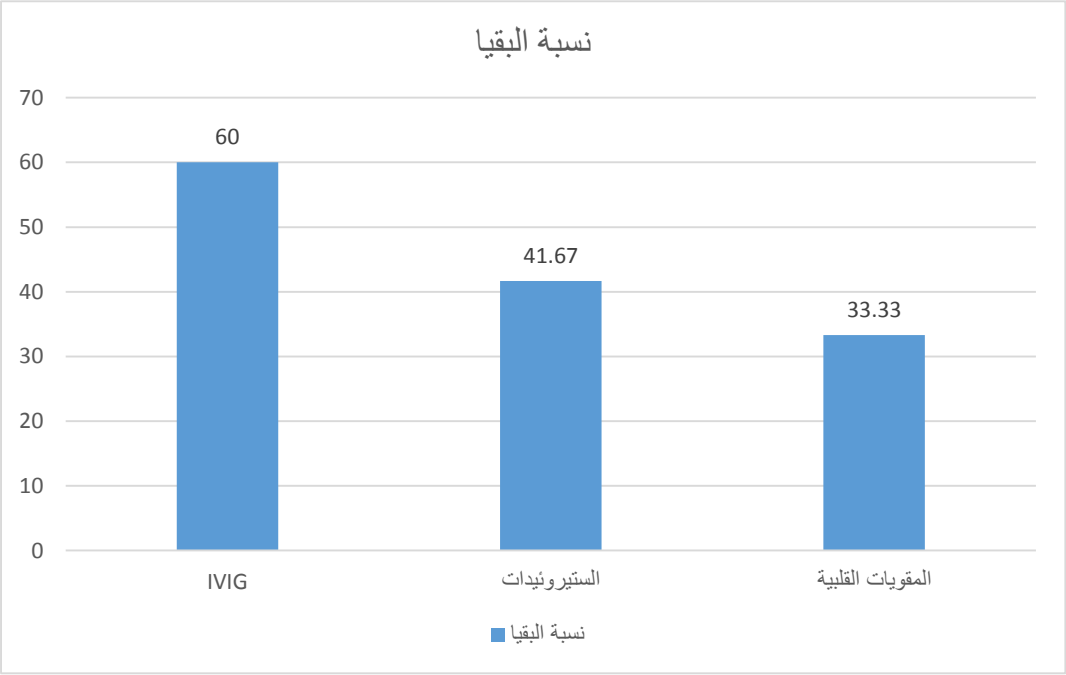
مخطط يبين مدى تحسن الفعالية القلبية عند مرضى التهاب العضلة القلبية

من خلال ما سبق نجد أن تأثير تطبيق الغلوبيولينات المناعية ظهر على المدى البعيد من إعطائه، فقد حدث تحسن في بعض الحالات التي لم تبد أي استجابة خلال الفترة القريبة من تطبيقه؛ كما وأن 2 حالة لم تراجع في هذه الفترة. وبالنسبة للمرضى المطبقين للستيروئيدات القشرية فقد حافظوا على الوظيفة القلبية ونسبة البقيا كما هي تقريباً.

وبعد سنة تقريباً من تطبيق العلاج: حافظت مجموعة المرضى ذوو الغلوبيولين المناعي على نسبة بقيا أحسن من بقية المجموعات وعلى وظيفة قلبية أحسن وذلك على المدى البعيد، بينما انخفضت نسبة البقيا عند من استخدموا بقية العلاجات.

بعد سنة تقريباً			
	IVIG	ستيروئيدات	مقويات قلبية
العدد المتحسن	10/6	12/5	15/5
نسبة البقيا %	60	41.67	33.33

جدول يبين نسبة البقيا بعد سنة من تطبيق العلاج



أما بالنسبة للموجودات الأخرى فقد حدث تحسن فيها وذلك على النحو التالي:

	ECG	CXR	تسرع القلب
تحسن بعد العلاج	14/12	3/3	30/27
النسبة المئوية %	85.71	100	90

أي أنه حدث تحسن في موجودات ECGفي 12 حالة من أصل 14 حالة (وهم عدد المرضى المجرى لهم ECGبعد تطبيق العلاج بسنة)، أما بالنسبة لصورة الصدر فقد عادت

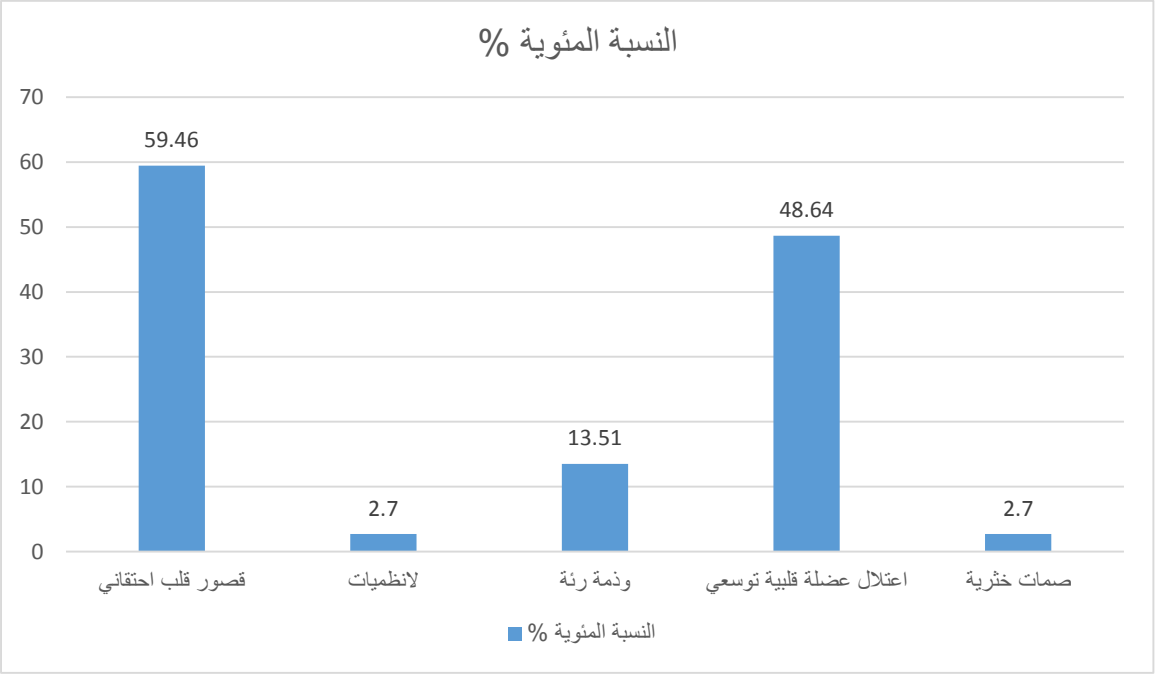
كل الموجودات طبيعية عند من أجريت لهم، وتسرع القلب فقد زال عند 27 حالة من أصل 30 حالة كان لديهم تسرع قلب قبل العلاج.

الاختلاطات:

بمتابعة الحالات منذ القبول وتطورها، نجد الاختلاطات التالية:

الاختلاط	قصور قلب احتقاني	لانظميات	وذمة رئة	اعتلال عضلة قلبية توسعي	صمات خثرية
عدد الحالات	37/22	37/1	37/5	37/18	37/1
النسبة المئوية %	59.46	2.7	13.51	48.64	2.7

المخطط يبين نسبة حدوث الاختلاطات



فالاختلاط الأشيع هو قصور القلب الاحتقاني، يليه اعتلال العضلة القلبية التوسعي.

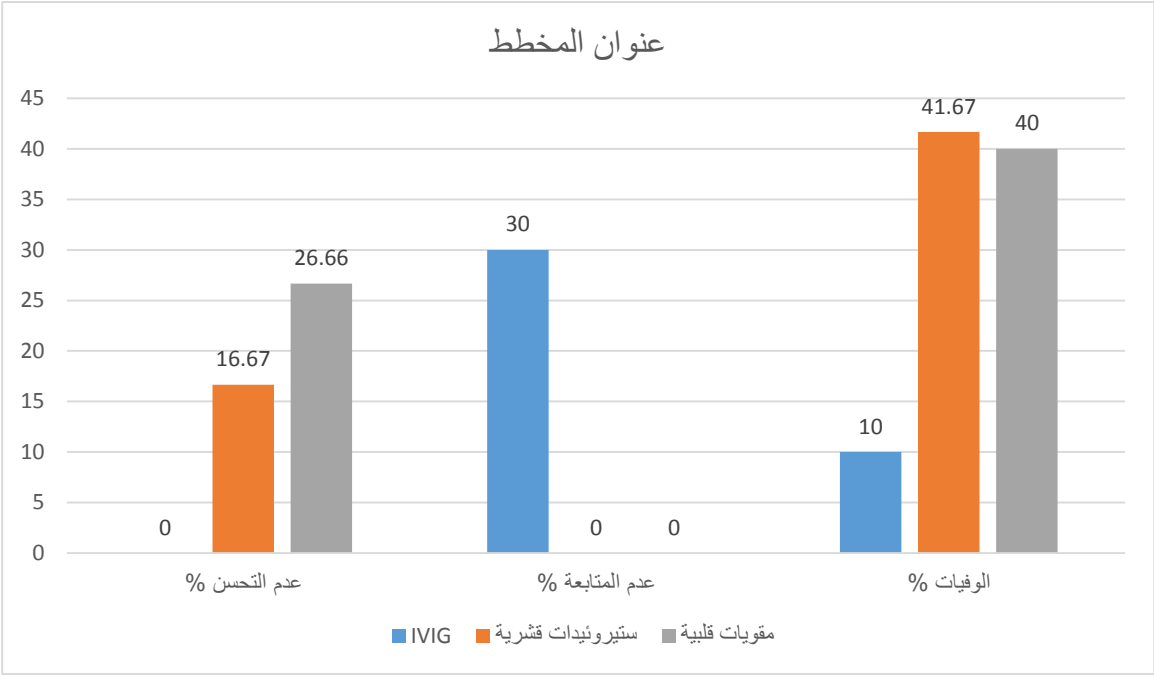
المخطط (14) نسبة حدوث الاختلاطات

الوفيات وحالات عدم التحسن:

من خلال متابعة الحالات بعد مرور سنة، للمرضى غير المستجيبين للعلاج وجدت النتائج التالية الملاحظة في الجدول التالي:

	IVIG	ستيروئيدات قشرية	مقويات قلبية
عدم التحسن	10/0 (0%)	12/2 (16.67%)	15/4 (26.66 %)
عدم المتابعة	10/3 (30%)	12/0 (0%)	15/0 (0%)
الوفيات	10/1 (10%)	12/5 (41.67%)	15/6 (40%)

ونجد من خلال ما سبق أن نسبة 60% ليست أكيدة بسبب وجود عدة حالات لم تتابع بعد، وأن الوفيات تركزت في المرضى الذين لم يستفيدوا على العلاج المذكور وكانت الحالة العامة سيئة حيث قبلوا في وحدات العناية المشددة.



المخطط (13) نسبة الوفاة وعدم الاستجابة والمراجعة

كما ونجد أن نسبة الوفيات الإجمالي بلغ بعد سنة من المتابعة 32.23% وكان معظمها في عمر الرضيع وهي نسبة تقترب من نسبة الوفيات في دراسة د. محمد حسن والتي بلغت 48.5%.

وعدد المرضى مجهولي المصير هو 3 حالات شكلوا نسبة 8.11 %.

الخلاصة والنتائج

تمت دراسة التهاب العضلة القلبية عند الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال بدمشق وذلك بين عامي 2002–2005 وقد اعتمد التشخيص على نتائج الفحص السريري والشعاعي والتحاليل المخبرية وايكو القلب، وقد قسم المرضى الى ثلاث أقسام طبق للقسم الأول الغلوبيولينات المناعية (10) مرضى، للجزء الثاني الستيروئيدات القشرية (12) مريض وللجزء الثالث المقويات القلبية (15) مريض. فكانت النتائج على النحو التالي:

- بلغت نسبة تواتر قبول التهاب العضلة القلبية خلال فترة الدراسة 7.45 % مريض لكل 10 آلاف مريض.
- كانت إصابة الذكور أكثر قليلاً ممن إصابة الاناث وشكلت نسبة 1.05 :1.
- تركزت معظم الإصابات في السنتين الأوليتين من العمر 91.9 %.
- حدثت الإصابات في معظم أشهر السنة لكن تركزت الإصابات في فصلي الشتاء ة الصيف بنسبة 59.46 % وذلك بسبب شيوع الانتانات التنفسية العلوية والمعوية في هذه الفترة من السنة.
- شكلت الزلة التنفسية أشيع العلامات السريرية بنسبة 97.3 %، كما كانت قصة الإصابة بإنتان الطرق التنفسية العلوية شائعة حيث شكلت 67.56 % من المرضى.
- أكثر موجودات الفحص القلبي: خفوت أصوات القلب بالإصغاء 86.48 % ثم يليها تسرع القلب والذي شكل 81.08 % في حين كان الاصغاء القليب طبيعياً في 8.11 % من الحالات.
- أكثر موجودات الصورة الشعاعية للصدر كانت ضخامة بظل العضلة القلبية واحتقان الاوعية الرئوية 91.43 % في حين كانت الصورة طبيعية في 5.4 % من الحالات.
- شكل نقص الفولتاج أشيع الموجودات في تخطيط القلب الكهربائي 71.43 % في حين شوهد تسرع القلب الجيبي في 67.66 %

- شوهد ارتفاع الانزيمات القلبية خاصة CKفي 100 % من الحالات، في حين قيم CK-MBونسبة CK-MB /CKكانت مرتفعة في 83.33 % من الحالات المجرى لهاو هي 12 حالة (32.43%) وهذا بسبب غلاء الثمن وعدم توفر المواد اللازمة في مشفى الأطفال.
- شوهد سوء وظيفة البطين الايسر في كافة الحالات 100% من المرضى، مع شذوذ في حركة الحجاب بين الب طينين5.4%، وانصباب تاموري ف 8.11 %، كما وتبين وجود سوء وظيفة بطين أيمن في 13.15 %.
- بعد 2 يوم من تطبيق العلاج المقترح لمجموعات المرضى وجد تحسن في 70% من مرضى IVIGاو75 % من مرضى الستيروئيدات القشرية و53.3 % من مرضى المقويات القلبية.
- بعد مضي أسبوعين كانت النتائج متطابقة مع المراقبات المجراة بعد 5– 7 أيام على تطبيق العلاج حيث وجد استجابة في 90 % من المرضى المطبق لهم IVIGاو75 % من مرضى الستيروئيدات القشرية و46.6 % من مرضى المقويات القلبية.
- بعد مضي شهر النتائج أبدت استقراراً وتحسناً في وظيفة البطين الأيسر والحجم المقذوف (EF) والتقاصر الجزيئي ((FS في 80 % من مرضى IVIG و66.67% من مرضى الستيرويد القشري و46.67% من مرضى المقويات القلبية.
- بعد سنة من تطبيق العلاج وجدنا أن جدوى تطبيق IVIGاوجد في 60 % من الحالات، وفي 41.67 % من المرضى الذين طبقوا الستيروئيدات القشرية، وفي 33.33 % من المرضى الذين استخدموا المقويات القلبية (مع العلم أن 3 من الحالات التي طبقت الغلوبيولينات المناعية لم تراجع ولم تتابع بعد مضي سنة تقريباً).
- بمتابعة النتائج السابقة والمقارنة بينها نجد أن نسبة التحسن في الوظيفة القلبية كان الأفضل عند المرضى الذين طبقوا الغلوبيولينات المناعية وذلك بعد مضي فترة زمنية تقارب الشهر تقريباً (على المدى البعيد)، يليها عند المرضى الذين استخدموا

الستيرويد القشري، ثم المقويات القلبية. وهذا يبين مدى استفادة المرضى من تطبيق الغلوبيولينات المناعية.

- ظهر اعتلال العضلة القلبية التوسعي كاختلاط في 48.64% من الحالات؛ وهذا يبين مدى شيوع حدوث هذه الكينونة المرضية في سياق تطور التهاب العضلة القلبية، أما قصور القلب الاحتقاني فقد وجد في 59.46 % من المرضى.
- حدثت الوفاة ل 11 مريض خلال فترة الدراسة 32.43%، أما المرضى مجهولي المصير فقد شكلوا 8.11 %.

الاستنتاجات والتوصيات

1. هنالك حاجة ملحة لإجراء دراسات أكبر لإثبات دور IVIGكعلاج في تحسين نسبة البقيا والوظيفة القلبية عند مرضى التهاب العضلة القلبية.
2. إن إجراء دراسة أكاديمية موسعة تحتاج لتأمين المواد اللازمة وتوسيع دور المخبر من حيث جاهزيته لإجراء التحاليل المخبرية التي تساعدنا في تشخيص التهاب العضلة القلبية.
3. الحاجة لدراسة أسباب الوفاة وضرورة اجراء فتح الجثث وإجراء تقييم تشريحي لها.
4. إلمام الأطباء العاملين وأطباء الأطفال الممارسين بأعراض وعلامات التهاب العضلة القلبية مع التأكيد على الاستجواب المفصل والفحص السريري الدقيق وإجراء الاستقصاءات اللازمة للمرضى.
5. التأكيد على تدوين عناوين المرضى بالتفصيل مع ذكر الهاتف المنزلي لما له أهمية في متابعة المرضى
6. التأكيد على متابعة الأطفال في العيادة القلبية وتسجيلها على الاضابيرالداخلية من أجل توثيق المتابعة القلبية والاستفادة منها للدراسات القادمة.
7. العمل عل تأمين IVIGمن قبل إدارة المشفى بالكميات المناسبة وتطبيق هذا الدواء عند مرضى التهاب العضلة القلبية لما له أهمية في تحسين نسبة البقيا على المدى البعيد.
8. تطبيق الستيروئيدات القشرية عند مرضى التهاب العضلة القلبية وخاصة بحال عدم توفر IVIGلأنه يعطي نتائج أفضل من نتائج تطبيق المقويات القلبية لوحدها.
9. توعية ذوي المرضى بمرض أبنائهم مع ضرورة المراقبة الدورية ومتابعة ومنع حدوث الاختلاطات وخاصة اعتلال العضلة القلبية التوسعي.

10.إن وجود حمى غير مفسرة مع ضخامة بظل القلب يرجح وبشكل كبير التهاب العضلة القلبية.

11.ضرورة تقييم مرضى التهاب العضلة القلبية عند مراجعتهم المشفى أو العيادات الخارجية لشكاوى أخرى .

المراجع

1-MOUNTS, A, JAMSHIDI, R ,1997- A cluster of fulminant myocarditis cases in children, Baltimore, Maryland ,2001P.

2-STRICKAS, R, Parker, R ,1980- Temporal and geographic pattern of isolates of nonoil enterovirus in the United States, Network. Infect Dis 1986;153:436.

3-FORCADA, P, BEIGELMAN, R, MILEI, J, 1996- In apparent myocarditis and sudden death in pediatrics. Diagnosis by immunohistochemical staining, j cardial 1996; 56:93.

4-NIMURA, I, MAKI, T ,1989- Sudden Cardiac Death in the childhood, Japan, Circ J 1989;53:1571.

5-CIOC, A, NOUVO, G ,2002- Histologic and in situ viral finding in the myocardium in cases of sudden unexpected death. Modpathol 2002; 15:914.

6-DETLMEYER, R, BASNER, A, SCHLMAN, M, 2002- Coxackie B3 myocarditis in 4 cases of suspected sudden infant death syndrome: diagnosis by immunohistochemical and molecular – pathologic investigation. Pathol Ros Part 2002; 198:689.

7-BONADIO, WA, LOSEK, J ,1987- Infants with myocarditis presenting with sever respiratory distress and shock, Pediatric Emergency Care 1987;3:110.

(8) – رسالة الدكتور محمد كمال حسن (التهاب العضلة القلبية عند الأطفال) – مشفى الأطفال – دمشق 1994.

(9) – رسالة الدكتور محمد نجيب الخطيب (التهاب العضلة القلبية عند الأطفال) – مشفى الأطفال –دمشق1982.

مراقبة جودة كريمات الكلوتريمازول المسوقة محلياً خلال عمر الاستخدام

طالبة الماجستير: يارا محمود عوده

قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية–كلية الصيدلة– جامعة حمص

إشراف: أ.م.د. هاني سليم

ملخص البحث

يعتبر الكلوتريمازول أحد أهم الأدوية المستخدمة لعلاج الإنتانات الفطرية الموضعية. وتعتبر مستحضرات الكلوتريمازول الجلدية من المستحضرات الشائعة الاستخدام والتي تُعطى دون وصفة طبية. يتواجد الكلوتريمازول ضمن أشكال صيدلانية عديدة صلبة ونصف صلبة وسائلة، وتعتبر الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة قليلة الثبات مقارنة بالأشكال الصلبة وذلك بسبب كونها غير مقسمة لجرعات مضبوطة ويمكن أن تكون متعددة الأطوار كالكريمات كما أن هناك إمكانية لتعرضها للعوامل الخارجية وهذا يتطلب دراسة عمر الاستخدام الفعلي لهذه المستحضرات.

تضمن هذا البحث تقييم جودة كريمات الكلوتريمازول المحفوظة في درجة حرارة الغرفة أثناء استخدامها من قبل المرضى من خلال محاكاة طريقة الاستخدام (مع اتباع ممارسات النظافة الجيدة وبدونها).

تم إجراء البحث على العديد من طبخات كريمات الكلوتريمازول الجلدية من عدة شركات محلية (ثلاث شركات)، حيث تم إجراء عدد من الاختبارات لمراقبة ثباتها وهي: الفحوص الحسية (مراقبة

لون، رائحة، قوام ومظهر الكريم)، فحص تحديد نمط المستحلب، فحص اللزوجة، فحص الامتداد، فحص درجة الحموضة، مقايسة المادة الفعالة واختبارات مكروبيولوجية (اختبار التعداد المكروبي والتحري عن العنقوديات المذهبة والزائفة الزنجارية) عند الفتح وخلال ثلاثة أشهر من عمر الاستخدام.

أظهرت الدراسة أن جميع الكريمات المدروسة حققت الشروط الدستورية المطلوبة من الناحية الفيزيائية والكيميائية عند الفتح. وأما خلال عمر الاستخدام فقد حافظت الكريمات المدروسة على جودتها باستثناء كريمات الشركة A التي أصبحت خارج الحدود الدستورية. وتشير نتائج الدراسة إلى أن مستحضرات الكلوتريمازول (الكريمات) التي تم استخدامها مع اتباع ممارسات النظافة الجيدة GHP هي الأفضل نسبياً من ناحية الثباتية، ومن الممكن استخدام كريمات الكلوتريمازول لمدة ثلاثة أشهر باستثناء كريمات الشركة A التي أصبحت خارج الحدود المقبولة.

الكلمات المفتاحية: مراقبة جودة، كلوتريمازول، عمر الاستخدام، الكريمات، ثباتية.

Quality Control of Locally Marketed Clotrimazole Creams During in-Use Shelf-Life

Abstract

Clotrimazole is one of the most important drugs used to treat fungal infections. Clotrimazole skin preparations are among the commonly used preparations that are given as OTC. Clotrimazole is available in many pharmaceutical forms: solid, liquid and semi-solid. The semi-solid pharmaceutical forms are considered as low stability forms because they are not divided into specific doses, may contain multiple phases (creams) and there is the possibility of them being exposed to external factors. This requires studying the actual in-use shelf life of these preparations.

This research involved evaluating the quality of clotrimazole creams kept at room temperature during their use by simulating the method of use (with and without good hygiene practice).

The research was conducted on many batches of clotrimazole skin creams from several local companies(3 companies) , where number of tests were conducted to monitor their stability: sensory tests (monitoring the color, smell, texture and appearance of the cream) , examination of Emulsion

Type Determination , Spreadability Test , viscosity test, pH test, assay of the active substance) and microbiological tests (Microbial Enumeration Test and investigation of Pseudomonas aeruginosa and staphylococcus aureus) at opening and within three months of use.

Upon opening the containers all the studied creams met the required pharmacopoeia conditions in terms of physical and chemical aspects. During the life of use, the thoughtful creams maintained their quality, with the exception of Company A, which have become outside the acceptable limits. The results of the study indicate that clotrimazole preparations (creams) that were used while following good hygiene practice GHP were relatively better in terms of stability. It is possible to use clotrimazole creams for three months, with the exception of Company A creams, which have become outside the acceptable limits.

Keywords: quality control, clotrimazole, in-use shelf-life, creams, stability.

1 مقدمة نظرية Introduction

يعتبر الجلد أكبر عضو في الجهاز الغطائي لجسم الإنسان إذ يغطي كامل الجسم ويعمل كحاجز واقي من البيئة الخارجية (الدفاع ضد العدوى البكتيرية، الحماية من المواد الكيميائية والسموم..إلخ) ويعمل أيضاً على تنظيم درجة حرارة الجسم، يعتبر الجلد عرضة للإصابة بمختلف الاضطرابات كالصدفية، العدوى البكتيرية، العدوى الفطرية وغيرها. لذا يتم استخدام المستحضرات الموضعية لعلاج الاضطرابات الجلدية حيث تتميز هذه المستحضرات بتطبيق مباشر للمادة الدوائية على الجلد(موقع الاضطراب أو الآفة) أي علاج الأنسجة المصابة فقط [1][2].

تُعرف المستحضرات الموضعية الجلدية بأنها أشكال صيدلانية نظيفة تطبق على الجلد أو الأغشية المخاطية لتعطي تأثيرها الموضعي[2][3].

ويمكن تصنيف المستحضرات الجلدية بالاعتماد على شكلها الفيزيائي وصفاتها إلى مستحضرات صلبة كالمساحيق، ومستحضرات نصف صلبة كالكريمات، المراهم، الجل، المعجون، ومستحضرات سائلة كالمحاليل، المعلقات، والغسولات [2].

وبالحديث عن الكريمات تُعرف بأنها أشكال صيدلانية نصف صلبة على هيئة مستحلبات مكونة من طورين غير ممتزجين طور مائي وطور زيتي، حيث يتبعثر الزيت بشكل قطرات صغيرة ضمن الطور المائي ليعطي مستحلبات زيت في ماء(الكريمات الغسولة)، أو العكس يتبعثر الماء ضمن الطور الزيتي ليشكل مستحلبات ماء في زيت (الكريمات الزيتية)[4].

وتعتبر الكريمات مستحضرات ضعيفة الثبات باعتبارها مستحلبات فمن أشكال عدم ثباتها الفيزيائي(التقشد، الاندماج، انقلاب الطور..إلخ)، وأيضاً لأنها عرضة للتلوث الميكروبي كونها تحتوي على الماء وإمكانية تلوثها أثناء الاستخدام من قبل المريض[2][5]. بشكل عام تعتبر المستحضرات الجلدية(كالكريمات) مستحضرات غير مجزأة لجرعات مضبوطة وبالتالي فهي أكثر

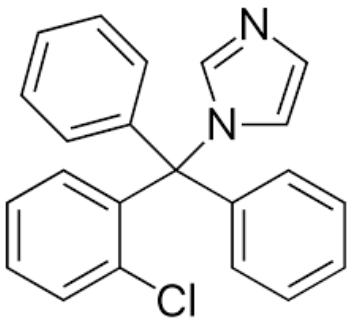
عرضة مقارنةً بالمستحضرات الأخرى للتخرب الفيزيائي أو الكيميائي أو المكروبيولوجي خلال عمري الرف والاستخدام[6].

يُعرف عمر الرف بأنه الفترة الزمنية التي من المتوقع أن يبقى المنتج الدوائي خلالها ضمن المواصفات المطلوبة، شريطة أن يتم تخزينه في ظروف التخزين الموصى بها[7]. ويمكن تعريف عمر الاستخدام بأنه المدة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر الدوائي المتعدد الجرعات multi dose بعد فتح عبوته محافظاً على جودته الكيميائية والفيزيائية والمكروبيولوجية[6][8].

وبمجرد فتح العبوة المتعددة الجرعات سيعرضها ذلك إلى عوامل خارجية (الرطوبة، الضوء، الأكسجين، والكائنات الدقيقة..إلخ) يمكن أن تؤثر على ثباتها. مما قد يؤدي إلى إمكانية حدوث تغير في الخصائص الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية للمنتج الدوائي أثناء الاستخدام، وبالتالي فإن فترة صلاحية استخدام المنتج بعد فتح عبوته ستكون أقصر مما هي عليه في حال العبوة المختومة[6][9].

تُعرف اختبارات الثبات أثناء الاستخدام بأنها اختبارات ثباتية يتم تطبيقها على المستحضرات المتعددة الجرعات للتأكد بأن المستحضر يبقى محافظاً على مواصفات جودته ضمن الحدود المقبولة بعد فتح العبوة خلال عمر الاستخدام. إذ ينبغي تحديد المواصفات الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية للمستحضر الصيدلاني على مدار فترة الصلاحية المقترحة لعمر الاستخدام[8][10].

ومن المستحضرات الجلدية غير المجزأة والتي تستخدم موضعياً وبشكل شائع نذكر كريمات الكلوتريمازول، حيث يعتبر الكلوتريمازول (Clotrimazole) (الشكل 1) أحد أهم العلاجات المستخدمة لعلاج الإنتانات الفطرية، ويقع ضمن فئة الايميدازول الفرعية من أدوية الآزول المضادة للفطور[11].



الشكل (1) بنية Clotrimazole

يعمل الكلوتريمازول عن طريق تثبيط اصطناع الارغوستيرول الذي يعتبر العنصر الأساسي في الغشاء السيتوبلازمي الفطري، حيث أثناء اصطناع الارغوستيرول يمنع الكلوتريمزول نزع الميتيل (demethylion) من Lanosterol عن طريق تثبيط انزيم Lanosterol 14α demethylase ، وبالتالي يسبب اضطراب في نفاذية الغشاء. وباعتبار الارغوستيرول يحفز بشكل مباشر نمو الخلايا الفطرية بطريقة تشبه الهرمونات فإن ذلك يؤدي إلى تثبيط نمو الفطريات[12][13].

يعتبر الكلوتريمازل مضاد فطري واسع الطيف حيث يملك فعالية ضد فطريات المبيضات البيض وغيرها من الإنتانات الفطرية الأخرى، ويملك فعالية تجاه بعض الجراثيم إيجابية الغرام. حيث يستخدم الكلوتريمازول موضعياً لعلاج أمراض ك سعفة القدم، سعفة الفخذ(السعفة الآربية)، سعفة الجسم، الفطريات الشعروية، الفطريات البشروية والمبيضات البيض[14].

وانطلاقاً من قلة ثباتية المستحضرات المتعددة الفتح والاستخدام نتيجة الفتح المتكرر للعبوات وإمكانية تغير الخصائص الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية أثناء التخزين والاستخدام والتي قد تؤدي إلى تخرب المنتج وانخفاض الفعالية العلاجية، وباعتبار كريمات الكلوتريمازول مستحضرات شائعة الاستخدام لعلاج الإنتانات الفطرية وتُعطى دون وصفة طبية ويتم استخدامها لفترات طويلة

ومتكررة بسبب طبيعة الأمراض الفطرية تم العمل على مراقبة جودة هذه المستحضرات خلال عمر الاستخدام.

2 هدف البحث

- ❖ تقييم جودة كريمات الكلوتريمازول المسوقة محلياً عبر إجراء مجموعة من الفحوص الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية.
- ❖ مراقبة جودة وثبات كريمات الكلوتريمازول خلال عمر الاستخدام واقتراح عمر الاستخدام المناسب.

3 مواد وطرائق البحث

3.1 المواد المستخدمة

كلوتريمازول كمادّة أولية عيارية Standard ذات نقاوة 99.76%، أسيتونتريل(Honeywell Riedel-de Haen/ Germany) خاص للاستخدام في جهاز HPLC، ميتانول(/ GermanyCarlo ebra) خاص للاستخدام في جهاز HPLC، وقاء فوسفاتي،بولي سوربات80، ماء مقطر حديثاً من أجل عمليات التمديد والتحضير، أوساط زرع: Sabouraud Dextrose Agar، Tryptone Soya Agar، Cetirimide Agar، Mannitol Salt Agar.

3.2 الأدوات والأجهزة المستخدمة

أدوات زجاجية (بيشر، دوارق حجمية، ممصات عيارية بأحجام مختلفة)، أطباق بيتري (90 mm)، مراشح ميكرونية (0.45 um)، مقياس درجة اللزوجة (Brookfield DV-ii + viscometer/ China)، مقياس درجة الحموضة (Sartorius/ Germany)، جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC (Shimadzo/Japan.، ميزان إلكتروني

حسّـــاس(Sartorius Basic /Germany)،حوض أمواج فوق الصـــوتية (Elma s 80H/Germany)، حاضنة جرثومية وفطرية، صاد موصد للتعقيم.

3.3 العينات وشروط الاستخدام والحفظ

3.3.1 العينات المدروسة

تمّ جمع عيّنات الكريم المدروســة للكلوتريمازول من الســوق المحلية، حيثُ تمّ الاعتيان من ثلاث شركات. وتم ترميز الشركات بالأحرف A,B,D ويشير الرقم إلى رقم الطبخة. أما الرمز C يشير للكريم. يوضح الجدول (1) العينات المدروسة مع ترميزها.

جدول (1) عينات كلوتريمازول التجارية المدروسة

الشركة	الترميز
A	CA1
	CA2
	CA3
B	CB1
	CB2
D	CD1
	CD2

3.3.2 شروط استخدام العينات والحفظ

❖ **شروط الاستخدام**

تم محاكاة طريقة استخدام المريض لمستحضرات الكلوتريمازول الموضعية وفق مايلي:

- مع مراعاة ممارســـات النظافة الجيدة (Good Hyagiene Practices)GHP: غُسلت الأيدي جيداً، ثم فُتحت العبوة وأُخذ مقدار صـغير من المستحضـر بواسطة قطنة نظيفة ثم أُغلقت العبوة. مع مراعاة عدم لمس فوهة العبوة باليد أو ســـطح الجلد.
- دون مراعاة ممارســات النظافة الجيدة (Good Hyagiene Practices)GHP: فُتحت العبوة بدون غسـل الأيدي وأُخذ مقدار صـغير من المسـنحضـر باسـتخدام إصبع اليد ثم أغلقت العبوة.

❖ شروط الحفظ

تم حفظ العينات بدرجة حرارة الغرفة.

3.4 الطرائق المستخدمة

أُجريت الاختبارات على الكريمات الجلدية المدروسة عند بداية الفتح وبعد ثلاثة أشهر.

3.4.1 الفحوص الحسيةsensory tests

هي الفحوص التي يتم إجراؤها باستخدام حواس الإنسان، حيث يتم مراقبة (تجانس اللون، الرائحة، القوام، جودة العبوة، سـهولة الغسـل..إلخ)[15]. بالإضـافة للانتباه للضـغطة الأولى عند فتح العبوة عند بداية استخدام المستحضر.

3.4.2 تحديد نمط المُستحلَبEmulsion Type Determination

تم اعتماد طريقة التلوين لمعرفة نمط المُستحلَب بحيث تُخلَط بضع قطرات من أزرق الميثيلين Methylene Blue مع العينة على صفيحة زجاجية، ثم مراقبة اللون الناتج تحت المجهر الضوئي. فإذا امتزج الكريم مع الصبغة مع ظهور لون أزرق واضح ومتجانس، كان المُستحلَب من النمط (زيت/ماء) ز/م، لأنَّ الماء يُشكل الطور الخارجي. وبالحالة المعاكسة يكون المُستحلَب من النمط (ماء/زيت) م/ز[16].

3.4.3 فحص اللزوجة Viscosity Test

تمّ قياس اللزوجة باستخدام جهاز مقياس اللزوجة وذلك بعد اختيار المغزل (Spindle) المطلوب وعدد الدورات المناسبة لحدود اللزوجة المطلوبة بحسب تعليمات عمل جهاز مقياس اللزوجة، حيثُ تم استخدام المغزل LV4 بعدد دورات 6RPM بالدقيقة لقياس لزوجة الكريم وبدرجة حرارة 25 مْ، ولا توجد حدود دستورية لاختبار اللزوجة، بل تختلف حسب المُستحضَر المدروس والسواغات الداخلة في تركيبه.

3.4.4 فحص الامتداد Spreadability Test

فحص غير دستوري تم إجراؤه عن طريق قياس قطر انتشار 1 g من الكريم بعد دقيقة واحدة من وضعه بين صفيحتين زجاجيتين ووضع وزن 125 g فوق الصفيحة العلوية[17].

3.4.5 تحديد درجة الحموضةpHDetermination

تم استخدام جهاز قياس درجة الحموضة pH meter لقياس درجة حموضة المستحضرات المدروسة وذلك بعد إخضاعه للمعايرة (Calibration) وغسل المسرى بالماء المقطر وتجفيفه جيداً. تم غمس مسرى الجهاز في العينات، ثم تم أخذ القيمة بعد ثباتها على الجهاز حيث أُخذت ثلاث قياسات متتالية وتم اعتماد المتوسط الحسابي لهذه القياسات كدرجة حموضة للعينة المدروسة [15][18].

3.4.6 مقايسة المحتوى من الكلوتريمازولAssay

تمت المقايسة باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء–الطور العكوس، وفق الطريقة الدستورية USP44 بالشروط الكروماتوغرافية الموضحة في الجدول(2)[19]:

الجدول (2) الشروط الكروماتوغرافية للطريقة الدستورية

العمود المستخدم	C18 (250×4.6mm,5um)
الطور المتحرك	أسيتونتريل+ وقاء فوسفاتي (1;3)
طول الموجة	254nm
معدل التدفق	1.5ml/min
حجم الحقنة	25µl
درجة الحرارة	Ambient

تحضير محلول الشاهد:

تم تحضـــير محلول الشـــاهد بوزن 25 ملغ من عياري الكلوتريمازول ونقلها إلى دورق حجمي ذو ســـعة 50 مل ومن ثم حلها في المذيب (الميتانول)، ويُكمل الحجم حتى الخط العياري بالمذيب، يوضـع الدورق ضـمن حمام الأمواج الصـوتية لمدة 5 دقائق ثم يُرشـح باسـتخدام مراشـح ميكرونية فنحصل على محلول تركيزه 0.5 ملغ / مل.

تحضير عينة الكريم:

يتم وزن ما يعادل 25 ملغ كلوتريمازول من الكريم في بيشـر ثم يضـاف 50 مل ميتانول، ثم يتم التسـخين مع التحريك باسـتخدام المحرك المغناطيسـي وذلك حتى تمام انحلال الكريم، بعد تبريد

المحلول ضـمن الحمام الثلجي تم ترشـيحه باسـتخدام ورق الترشـيح ثم تم سـحب عينة باسـتخدام السيرنك وترشيحها بمراشح ميكرونية قبل وضعها في الفيال المخصص ضمن جهاز ال HPLC، ثم تم حقن العينات في الجهاز بتطبيق الشـروط الكرماتوغرافية حيث حُددت نسـبة الكلوتريمازول وقُورنت مع المجال المقبول ضمن دستور الأدويةUSPمن الرقم المعنون.

3.4.7 الفحوص المكربيولوجيةmicrobiological tests

تم تقييم النقاوة المكروبيولوجية للمستحضرات المدروسة بإجراء اختبارين هما:

- اختبار التعداد المكروبي Microbial Enumeration Test

- اختبار التحري عن أحياء دقيقة معينة Test for Specified Microorgnisms

حيث يحدد دستور الأدوية الأمريكي معايير الجودة المكروبيولوجية للمستحضرات الجلدية كما هو موضح في الجدول(3)[20] .

الجدول(3) الحدود الدستورية المسموحة

Route pf Administration	TAMC (cfu/g or cfu/ml)	TYMC(cfu/g or cfu/ml)	Specified Miroorganicm
Cutaneous use	10^2	10^1	Absence of S.aureus(1g or1ml)
			Absence of P.aeruginosa(1g or 1ml)

3.4.7.1 تحضير العينات للفحوص المكروبيولوجية

لإجراء الفحوص المكروبيولوجية كان ينبغي إلغاء الفعالية المضادة للمكروبات لكل من الكلوتريمازول والمواد الحافظة المضافة للمستحضر قبل زرعها على أوساط الزرع. لذا تم ذلك باستخدام تقنية الترشيح الغشائي memberane filtration technique، كما تم تمديد العينات بالمحلول الممدد المستخدم في تحضير العينات، بالإضافة إلى ذلك تم إضافة مادة بولي سوربات 80 والتي تسمح باستحلاب المواد الدسمة.

تم تحضير عينات الكريم بأخذ 10غ من المُستحضَر إلى أرلينة معقّمة ثم مُزجت مع أقل كمية لازمة من Polysorbates 80 (عامل فعّال على السطح) ثم تم التسخين ضمن حمام مائي درجة الحرارة 40 درجة مئوية.تم بعد ذلك تمديد العينات باستخدام المحلول الممدد المكون من وقاء فوسفاتي ذو pH=7 وحتى الوصول إلى 100 مل.

تم وضع مرشحة ميكرونية (قطر مسامها 0.45µm) باستخدام ملقط عقيم على قمع الترشيح. وأُخذ 2 مل من المحلول الناتج إلى المرشحة الميكرونية وتم غسلها بالوقاء الفوسفاتي بمقدار 100 مل على ثلاث دفعات وذلك تحت تطبيق ضغط سلبي. وبعد الترشيح أُخذت المرشحة باستخدام ملقط عقيم ووُضعت على سطح وسط الزرع التي تم صبه مسبقاً في طبق البتري[21].

3.4.7.2 اختبار التعداد المكروبي Microbial Enumeration Test

يسمح هذا الاختبار بالتعداد الكمي للجراثيم والفطور التي تنمو تحت الظروف الهوائية. تم استخدام وسطTryptone Soya Agar للتعداد الكلي للمكروبات الهوائية (TAMC)، بالمقابل تم استخدام وسط Sabouraud Dextrose Agar لتحديد التعداد الكلي لمجموع الخمائر والعفنات (TYMC).

بعد تحضير العينة للفحص وإزالة الفعالية المضادة للمكروبات، أُخذت المرشحة بواسطة ملقط عقيم إلى طبق بتري حاوي على وسط Tryptone Soya Agar مع وضع طبق شاهد يحوي

(TSA)، ثم تم الحضـــن بدرجة حرارة 30–35°مئوية لمدة 3–5 أيام، وتم تحديد (TAMC) على ألا تتجاوز قيمته 10^2(cfu/g or ml) أي ما يعادل200(cfu/g or ml).

تم تكرار العملية الســـابقة ونقل المرشـــحة إلى طبق بتري حاوي على وســـط Sabouraud Dextrose Agar مع وضـع طبق شـاهد يحوي (SDA) ومن ثم الحضـن عند درجة حرارة 20–25° مئوية لمدة 5 أيام، وتم تحديد (TYMC) على ألا تتجاوز قيمته 10^1(cfu/g or ml)أي ما يعادل 20(cfu/g or ml) [21].

3.4.7.3 اختبار التحري عن أحياء دقيقة معينةTest for Specified Microorgnisms

يسمح هذا الاختبار بالتحري عن غياب أحياء دقيقة معينة والتي قد تتواجد في المستحضر الدوائي.

3.4.7.3.1 الكشف عن جرثومة الزائفة الزنجاريةPseudomonasAeruginosa

بعد تحضير العينة وترشيحها كما سبق تُنقل المرشحة إلى زجاجة تحوي 100 مل من Teypton Soy Broth Medium المعقم وتُغلق الزجاجة جيداً، وتحفظ في درجة حرارة 35° مئوية لمدة 48 ســاعة. يُؤخذ 1 مل من المســتنبت الســائل وتفرش على ســطح Cetirimide Agar Medium وتحضن بدرجة حرارة 35° مئوية لمدة 48 ساعة.

تعتبر العينة خالية من جراثيم الزائفة الزنجارية إذا لم تعطِ المســتعمرات النامية على Cetirimide Agar أي تألق أخضر [22].

3.4.7.3.2 الكشف عن جراثيم العنقوديات المذهبةStaphylococcus Aureus

بعد تحضير العينة وترشيحها كما سبق تُنقل المرشحة إلى زجاجة تحوي 100 مل من Teypton Soy Broth Medium المعقم وتُغلق الزجاجة جيداً، وتحفظ في درجة حرارة 35° مئوية لمدة 48

ساعة. يُؤخذ 1 مل من المستنبت السائل وتفرش على سطح Mannitol Salt Agar Medium وتحضن بدرجة حرارة 35° مئوية لمدة 48 ساعة [22].

تعتبر العينة خالية من جراثيم العنقوديات المذهبة إذا لم تعطِ المستعمرات النامية على Mannitol Salt Agar أي لون أصفر.

4 النتائج والمناقشة

4.1 نتائج الفحوص الحسية

عند الفتح:

كانت جميع الكريمات المدروسة ذات لون أبيض يتوافق مع لون المواد الأولية المستخدمة في صيغة الكريم[23]. ولا يوجد اختلاف بين ألوان طبخات الشركة ذاتها. يوضح الجدول (4) الصفات الحسية للمستحضرات المدروسة.

وبدت جميع المستحضرات متجانسة من حيث المظهر وخالية من أي تكتلات ظاهرية أو مواد غريبة. ولم يظهر على الكريمات أي مظاهر انفصال.

وبمراقبة الكريم أثناء خروجه من الأنبوب فقد سُمَع صوت فقاعة هوائية واضح عند فتح الأنبوب للمرة الأولى (الضغطة الأولى) في عينات الشركة A وهذا قد يشير إلى سوء التعبئة أو عدم التجانس أو دخول الهواء أثناء عمليتي التحضير والتعبئة.

خلال فترة الدراسة:

لم يُلاحظ حدوث اختلاف بالصفات الحسية للكريمات المدروسة خلال فترة الدراسة.

الجدول (4) الصفات الحسية للمستحضرات المفحوصة

المستحضر	اللون	الرائحة	المظهر	سهولة الغسل
CA1 CA2 CA3	أبيض	عديم الرائحة	متجانس	سهل الإزالة، غير متدبق
CB1 CB2	أبيض	عديم الرائحة	متجانس	سهل الإزالة، غير متدبق
CD1 CD2	أبيض	عديم الرائحة	متجانس	سهل الإزالة، غير متدبق

4.2 نتائج تحديد نمط المستحلب

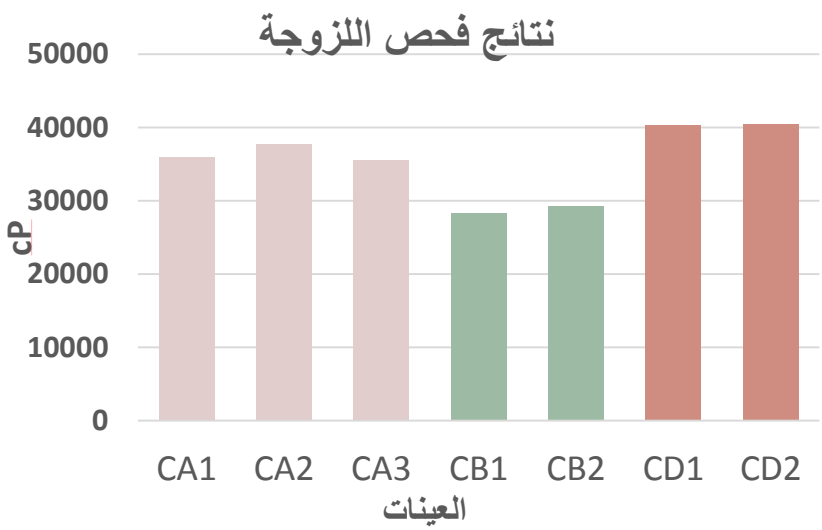
تلونت العينات المأخوذة من المستحضرات المدروسة مع الملوّن أزرق الميثيلين Methylene Blue مما يدلّ على أنّ نمط مستحلب هذه المستحضرات هو ز/م، وبقي نمط المستحلب ثابت خلال فترة الدراسة.

قد يعود ذلك كون مادة الكلوتريمازول غير منحلة في الماء، واختيار الطور المستمر مائي يسرع تحرر الكلوتريمزول من الصيغة مما يحسن اختراقية الدواء[2].

4.3 نتائج فحص اللزوجة

عند الفتح:

امتلكت مستحضرات الكريم قيماً لزوجة تراوحت بين cp(40452–28300) وقد تفاوتت قيم اللزوجة بين المستحضرات المدروسة. وكانت كريمات الشركة D هي الأعلى لزوجة، وكريمات الشركة B هي الأقل لزوجة. ويوضح الشكل (2) درجات اللزوجة لكريمات الكلوتريمازول عند الفتح.



الشكل (2) قيم اللزوجة لكريمات الكلوتريمازول عند الفتح

خلال فترة الدراسة:

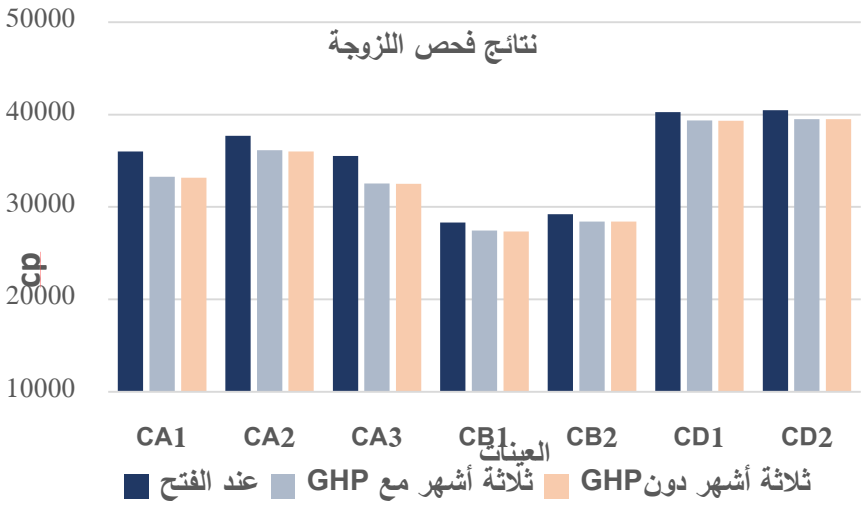
انخفضت قيم اللزوجة عن القيمة الأولية في جميع عينات الكريم بعد ثلاثة أشهر. وهذا يتوافق مع دراسة Aboud على كريمات الديكسابانيتول إذ انخفضت لزوجة العينات المدوسة خلال عمر الاستخدام[7]. ويوضح الشكل (3) قيم اللزوجة أثناء عمر الاستخدام.

إن اختلاف قيم اللزوجة بين العيّنات عند الفتح وانخفاضها بعد ثلاثة أشهر قد يعود لعدّة أسباب مثل:

-اختلاف السواغات المستخدمة ونسبتها يؤدي إلى اختلاف لزوجة الطبخات التابعة لشركات مختلفة، إذ أكد Teresa Alves أن سواغ سيتيل بالميتات يؤثر على لزوجة كريم الكلوتريمازول المحضر[24][25]. كما أن عملية التحضير تؤثر على قطر الجسيمات المبعثرة وبالتالي على لزوجة الكريم[26].

-قوى الجذب بين الجزيئات: إنّ عدد الروابط الهيدروجينية المرتفعة يزيد قوى الجذب بين الجزيئية حيثُ تملك بعض المواد قوى جذب مرتفعة بين جزيئاتها والبعض الآخر تكون قوى الجذب بين جزيئاتها منخفضة، وعندما تكون قوى الجذب ضعيفة تنخفض اللزوجة[27][7].

قد يؤدي التلوث الميكروبي إلى انخفاض اللزوجة، حيث قد تتغذى الميكروبات على السواغات الداخلة في المستحضر الصيدلاني (كرافعات اللزوجة، بوليمرات السيللوز،الكحولات) وهذا ما نلاحظه في عينات الشركة A حيث انخفضت فيها اللزوجة بشكل أكبر من باقي العينات، وهذا يتوافق مع دراسة Hamdan على مستحضرات حمض الفوسيديك، حيث حدث أكبر انخفاض في اللزوجة في المستحضرات التي أبدت نمو مكروبي[28].



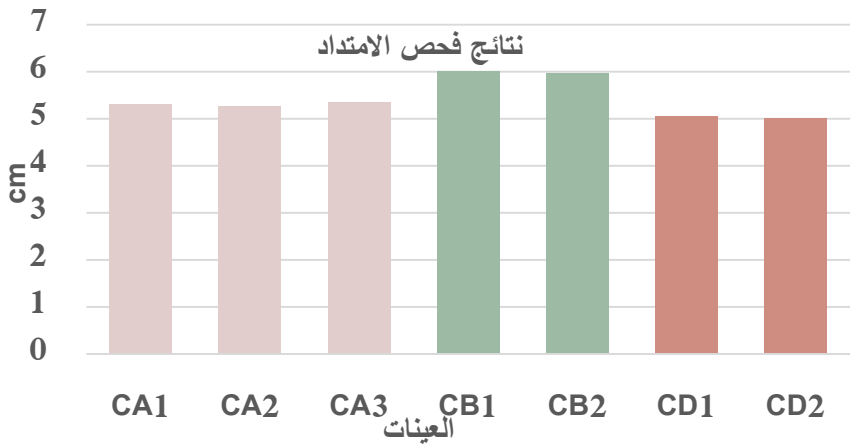
الشكل (3) نتائج لزوجة كريمات كلوتريمازول خلال عمر الاستخدام

4.4 نتائج فحص الامتداد

عند الفتح:

تراوح قطر الانتشار لعينات الكريم (6~5) سم. ولا توجد قيمة دستورية لهذا الاختبار، بينما هناك العديد من الدراسات التي تشير إلى أن الانتشار المثالي للكريم يتراوح (7~5) سم [29]. ويوضح المخطط (4) نتائج فحص الامتداد عند الفتح.

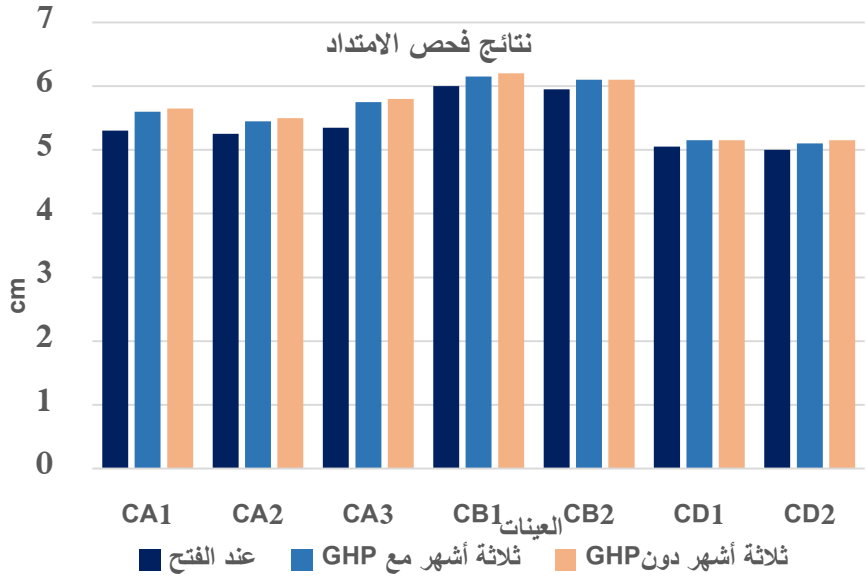
كانت عينات الشركة B الأكثر قدرة على الامتداد وتغطية المساحة الأكبر، في حين كانت عينات الشركة D هي الأقل انتشاراً. وبالربط مع نتائج اللزوجة فإن المستحضر ذو درجة اللزوجة الأقل هو المستحضر الأكثر قدرة على الامتداد. وذلك وفقاً لعدة دراسات[30].



الشكل (4) نتائج فحص الامتداد لكريمات الكلوتريمازول عند الفتح

خلال فترة الدراسة:

زادت قيم قطر الانتشار في جميع العينات، ويمكن تفسير ذلك بانخفاض لزوجة المستحضر بمرور الوقت. يوضح المخطط (5) نتائج فحص الامتداد عند الفتح وبعد ثلاثة أشهر.



الشكل (5) نتائج فحص الامتداد خلال عمر الاستخدام

4.5 نتائج فحص درجة الحموضة

وهو فحص مهم حيث من الضروري ضبط درجة حموضة المستحضرات الجلدية بحيث تحافظ على فعاليتها وثباتها من جهة، وتكون قريبة من درجة حموضة الجلد كي لا تسبب أي تهيج أو تخريش للجلد.

لا توجد قيمة دستورية لدرجة حموضة مستحضرات الكلوتريمازول، لكن قيمة درجة الحموضة التي يتحملها الجلد هي[18]7~4 .

عند الفتح:

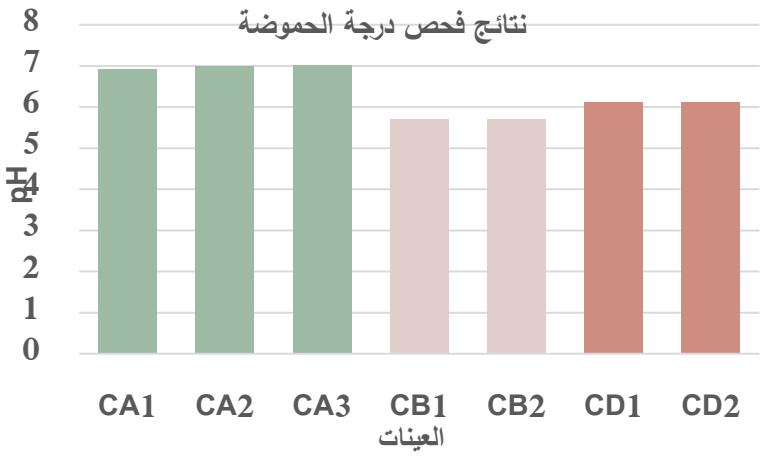
تفاوتت قيم درجة الحموضة بين المستحضرات المدروسة، حيث امتلكت كريمات الشركةA أعلى درجة حموضة في حين كانت كريمات الشركة B هي الأخفض ويوضح الشكل (6) نتائج درجة الحموضة عند الفتح. ولم يُلاحظ وجود اختلاف ملحوظ بين طبخات الشركة الواحدة بينما لُوحظ

وجود اختلاف بين مستحضرات الشركات المدروسة. قد يُعزى ذلك لاختلاف السواغات المستخدمة بين الشركات.

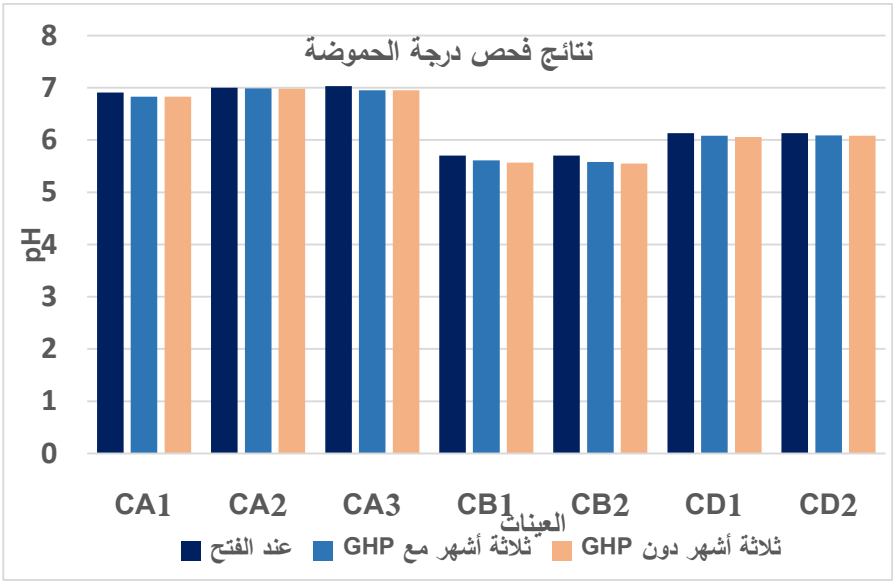
خلال فترة الدراسة:

لُوحظ انخفاض بسيط بدرجة الحموضة في معظم المستحضرات المدروسة، وقد يعزى السبب إلى:

- انخفاض تركيز مواد ذات طبيعة قلوية مثل الكلوتريمازول[31].
- إنتاج مستقلبات ذات طبيعة حمضية نتيجة النمو الميكروبي في عينات الشركة A[32].



الشكل (6) نتائج فحص درجة الحموضة للمستحضرات المدروسة عند الفتح



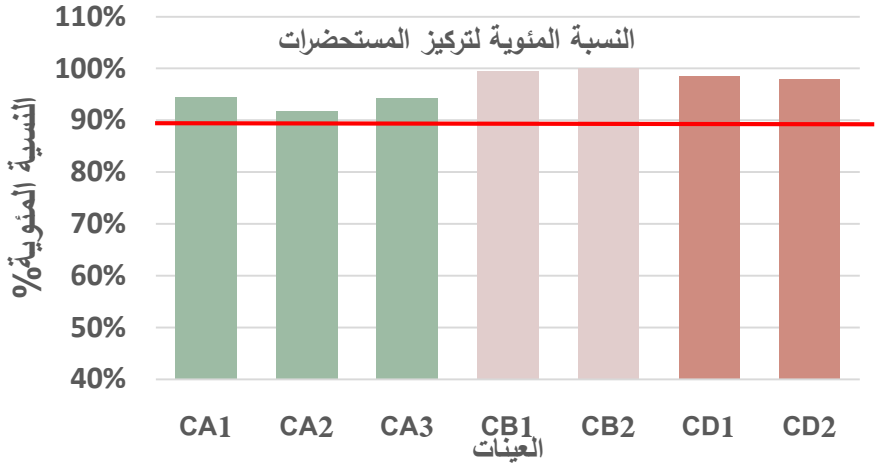
الشكل (7) نتائج فحص درجة الحموضة للمستحضرات المدروسة بعد ثلاثة أشهر

4.6 نتائج فحص المقايسة

تمت مقايسة المستحضرات وفقاً للطريقة الدستورية وذلك بعد إجراء اختبار ملائمة نظام لها وحساب الانحراف المعياري الذي كان أقل من2[19].

عند الفتح:

احتوت جميع المستحضرات على النسبة المئوية المسموح بها، حيث حدد دستور الأدوية الأمريكي النسبة المئوية المسموح بها لمستحضرات الكريم [19]%110.0–90.0%. ويوضح الشكل (8) النسبة المئوية لتركيز.



الشكل (8) النسبة المئوية لتركيز المستحضرات المدروسة

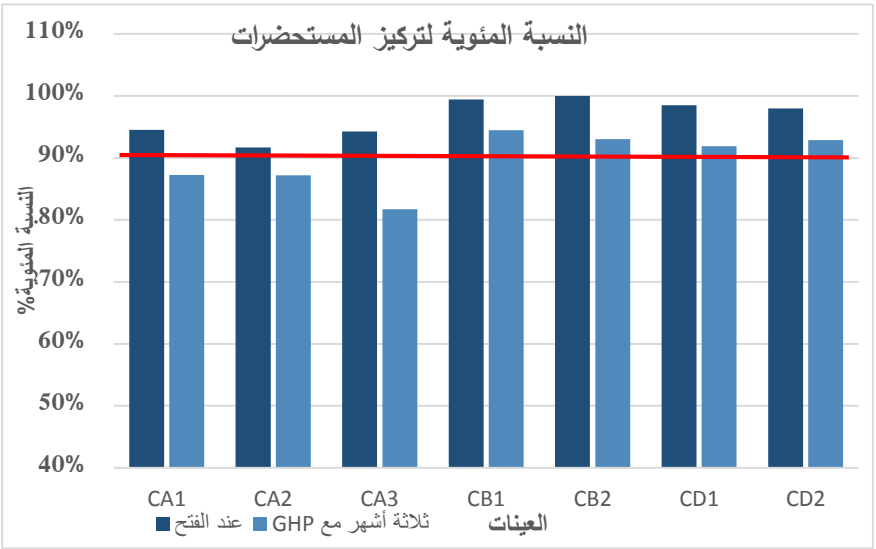
خلال فترة الدراسة

حافظت العينات على نسبة من المادة الفعالة ضمن الحدود الدستورية (باستثناء عينات الشركة A بشرطي الاستخدام والعينة CD1 دون مراعاة ممارسات النظافة الجيدة) مع حدوث انخفاض بسيط في تركيز الكلوتريمازول في معظم مستحضرات الكريم، وكانت أكبر نسبة انخفاض في العينات CA3وCA1وهي العينات التي أبدت أكبر نمو جرثومي وفطري. فخرجت جميع مستحضرات كريم الشركة A من الحدود الدستورية المسموح بها للنسبة المئوية لتركيز الكلوتريمازول.

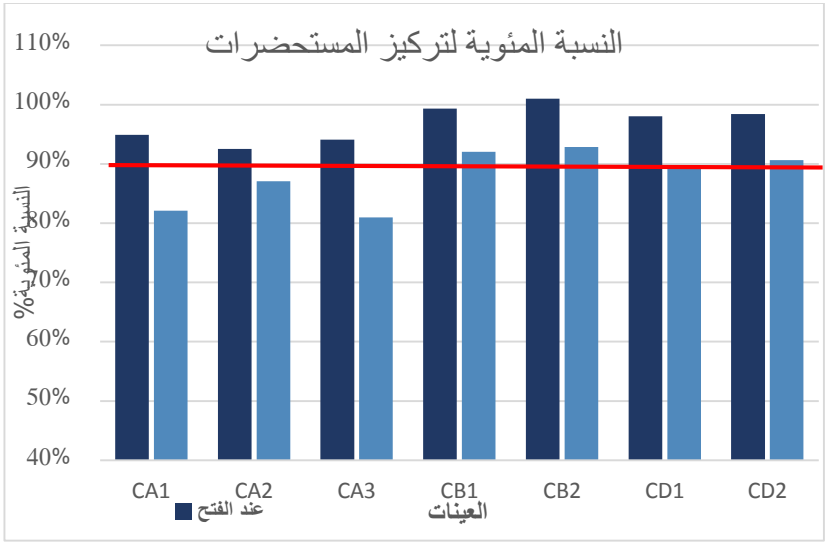
وبالمقارنة بين شرطي الاستخدام: لُوحظ أن العينات التي لم يتم فيها مراعاة ممارسات النظافة الجيدة كانت نسبة الانخفاض في معظم عيناتها أكبر بشكل طفيف مقارنةً بالعينات التي تم فيها مراعاة ممارسات النظافة الجيدة. يوضح الشكل (9) نتائج مقايسة المستحضرات خلال عمر الاستخدام مع مراعاة ممارسات النظافة الجيدة والشكل (10) نتائج مقايسة المستحضرات خلال عمر الاستخدام دون مراعاة ممارسات النظافة الجيدة.

قد يُعزى سبب الانخفاض إلى:

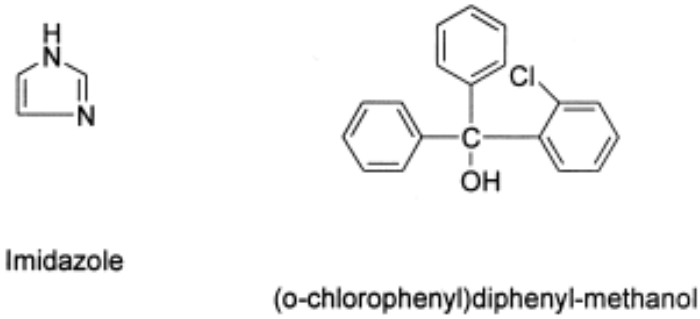
- حدوث تخرب للكلوتريمازول ليعطي منتجي تخرب فحسب Batubara وزملاؤه تم تفسير سبب انخفاض تركيز الكلوتريمازول في عينات الكريم إلى حدوث تخرب له ليعطي منتجي لتخرب الكلوتريمازول هما الايميدازول و (أورتوكلوروفينيل)ثنائي فينيل ميتانول، إذ تم الكشف عنهما باستخدام جهاز LC–MS/MS بعد ثلاثة أشهر من تخزين عينات الكريم[33]. يوضح الشكل (11) صيغ نواتج التخرب.
- استهلاك الكلوتريمازول باعتباره مضاد فطري واسع الطيف ويملك فعالية ضد بعض أنواع الجراثيم[14].



الشكل (9) نتائج مقايسة الكلوتريمازول مع مراعاة GHP



الشكل (10) نتائج مقايسة الكلوتريمازول دون مراعاةGHP



الشكل (11) صيغ نواتج تخرب الكلوتريمازول

4.7 نتائج الفحوص المكربيولوجية

عند الفتح

كانت جميع المستحضرات خالية من النمو الجرثومي والفطري باستثناء مستحضرات كريم الشركة A التي أبدت نمو جرثومي وفطري وكان ضمن الحدود المقبولة.

قد يعزى سبب خلو المستحضرات من النمو الميكروبي إلى:

طبيعة المادة الفعالة المضـــادة للفطور وامتلاكها فعالية ضـــد بعض أنواع الجراثيم إيجابية الغرام [14].

فعالية المادة الحافظة ونظام الحفظ المستخدم في الصيغة[31].

اتباع قواعد ممارسات التصنيع الجيد GMP [34].

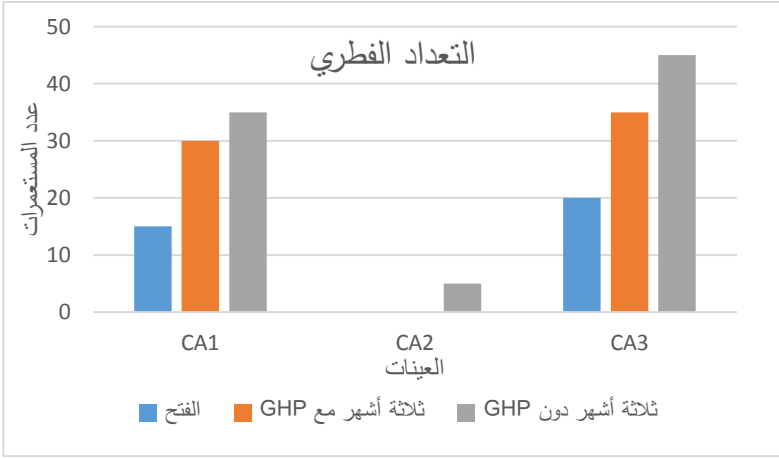
أما سبب تلوث مستحضرات الشركة A قد يعود إلى عدة أسباب ومصادر: المواد الخام، الماء، العمال، بيئة الإنتاج (درجة الحرارة، الرطوبة النسبية والهواء) و العبوات والتغليف[35] .

خلال فترة الدراسة

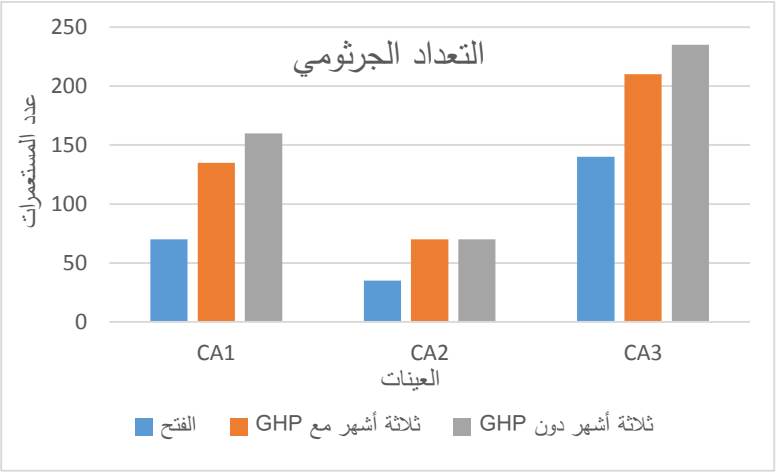
حافظت جميع المستحضرات على خلوها من النمو الجرثومي والفطري باستثناء مستحضرات كريم الشـــركة A. وتزايد النمو الميكروبي في كريمات الشـــركة A. تصـــبح العينةCA1 وCA3 خارج الحدود المقبولة دســـتورياً بعد ثلاثة أشـــهر وهذا يتوافق وهذا يتوافق مع دراســـةSaad على مســـتحضـــرات التريتينوئين حيث تزايد فيها النمو المكروبي بمرور الزمن[36].وقد ترافق ذلك مع خروج هذه العينات من حدود النسبة المئوية لتركيز مادة الكلوتريمازول.. يوضح الشكل 12و13 التعداد الفطري والجرثومي لعينات الشركة A على التوالي.

وبالمقارنة بين طريقتي الاســـتخدام امتلكت عينات كريمات الشـــركة A التي لم يتم فيها مراعاة ممارســـات النظافة الجيدة نمو مكروبي أعلى قليلاً من العينات التي تم فيها مراعاة ممارســـات النظافة الجيدة.

ولم يشـاهد نمو مسـتعمرات بلون كريمي محاط بهالة صـفراء على وسـط Mannitol Salt Agar مما يدل على عدم وجود جراثيم المكورات العنقودية، بينما شُـوهد نمو مسـتعمرات خضراء مفلورة على وسطCetrimide في العينة CA3مما يدل على وجود الزائفة الزنجارية.



الشكل (12) التعداد الفطري في عينات الشركةA



الشكل (13) التعداد الجرثومي في عينات الشركةA

5 الاستنتاجات

- احتوت جميع المستحضرات المدروسة على نسبة المادة الفعالة الموسومة على العبوة عند الفتح، وتمتعت بمواصفات حسية وفيزيائية مقبولة، بالإضافة إلى ذلك كانت العينات خالية من المكروبي باستثناء كريمات الشركة A التي أبدت نمو مكروبي.

- خلال عمر الاستخدام (بعد ثلاثة أشهر) حافظت المستحضرات المدروسة على جودتها باستثناء كريمات الشركة A والتي خرجت عن الحدود المسموحة بها وذلك في كلا شرطي الاستخدام.

- بالمقارنة بين شرطي الاستخدام فإن المستحضرات التي تم فيها مراعاة ممارسات النظافة الجيدة(GHP) حافظت على جودتها بشكل أفضل نسبياً.

6 التوصيات

- ضرورة أهمية اتباع قواعد الاستخدام النظيف أثناء الاستخدام. حيث أنها ساهمت في الحفاظ على المستحضرات المدروسة بشكل أفضل نسبياً. ومن هنا يأتي دور الصيادلة بإرشاد المرضى حول طريقة الاستخدام الصحيحة المستحضرات الموضعية.

- إجراء دراسة مقارنة بين الأشكال الصيدلانية المتوفرة لمادة الكلوتريمازول خلال عمر الاستخدام.

- دراسة جودة مستحضرات موضعية أخرى ذات استخدام شائع عند الفتح وخلال عمر الاستخدام.

المراجع

1. CHANGR, RAW A, LIONBERGER R, AND YU L, 2012- Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. American Association of Pharmaceutical Scientists.

2. BAKKER P, and WOERDENBAG H, 2012- Dermatological Preparations for the tropics. Beta Seince Shop, University of Groningen, The Netherlands.

3. GARG T, RATH G, and GOYAL A, 2015- Comprehensive review on additives of topical dosage forms for drug delivery, Drug Delivery, vol 22(8): 969–987.

4. MAYBA J and GOODERHAM M, 2017- A Guide to Topical Vehicle Formulations. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, vol 1-6.

5. ECCLESTON G, Emulsions and creams. Editor(s) :Aulton M, Taylor K, 2018-Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier, Fifth edition, London, 918p.

6. TOUWD, THIESEN J and VIGNERONJ, Stability. In: Le BrunP, CrausteManciet S, Krämerl, SmithJ, WoerdenbagH (eds), 2023- Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the

Preparation Care and Use of Medicinal Products. Springer Intenational Publishing, Second Edition(pp809-837).

7. ABOUD H,2021-Quality Evaluation OF Dexpanthenol In Locally Marketed Dermatological Pharmaceutical And Cosmetic Creams and Monitoring their Stability during In-Use Shelf-life, Al-Baath University Journal -Series of Medical and health,vol 43, 15, 61-112.(in Arabic).
8. SABINE K, KSENIA F. Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceutical Products. World Health Organ. 2017.
9. LOWE A. STORAGE, STABILITY AND IN-USE SHELF-LIFE GUIDELINES FOR NON-STERILE MEDICINES, LONDON. 2001.
10. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note ForGuidance On In-Use Stability Testing Of Human Medicinal Products [Internet]. COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP); 2001.
11. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 2812, Clotrimazole. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clotrimazole. Accessed Nov. 1, 2024.
12. CROWLEY P and GALLAGHER H, 2014-Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future, Journal of Applied Microbiology, vol 117, 611--617.

13. HAQ M , DESHMUKH P, 2022- Review of Recurrent Otomycosis and Clotrimazole in Its Treatment,Cureus, 14(10): e30098.
14. KUMAR S, KHAN R and SHARMA B,2021- CLOTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS STRUCTURE, THERAPEUTIC CLASS AND PHARMACEUTICAL PROPERTIES, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND ADMINISTRATION AND ANALYTICAL STUDY,WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND Pharmaceuticals Sciences, Vol 10, Iss 10, 325-338.
15. DEBEBE D, GABRIEL T, BRHANE Y, TEMESGEN A et al,2018- Comparative in vitro evaluation of brands of clotrimazole cream formulations marketed in ethiopia, Journal of Drug Delivery and Therapeutics, vol 8(1):17-22.
16. MAHA H, SINAGA K, 2018- Formulation and evaluation of Miconazole Nitrate nanoemulision and crem,Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research,vol 11, issue 3.
17. GARG A, AGGARWAL I D, GARG S and SIGLA A K, 2002- Spreading of semisolid formulation An Update,Pharmaceutical Technology.
18. SARATH CHANDRAN C, VIPIN K.V, ANN ROSE AUGUSTHY et al,2013-Comparative evaluations between carbopol gel and paraffin ointment base for the development of topical semisolid formulation containing clotrimazoleip,World Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 2,Issue 4,2118-2130.
19. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44–NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 - NF 39), 2021.

20. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44–NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 – NF 39), 2021. <1111> Microbiological examination of nonsterile products: Acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use.

21. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44–NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 – NF 39), 2021. <61> Microbiological examination of nonsterile products: Microbiological enumeration tests.

22. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44–NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 – NF 39), 2021. <62> Microbiological examination of nonsterile products: Tests for specified microorganisms.

23. British pharmacopeia 2022.

24. ALVES T, ARRANCA D, MARTINS A, RIBEIRO H, et al,2021– Complying with the Guideline for Quality and Equivalence for Topical Semisolid Products: The Case of Clotrimazole Cream, Pharmaceutics, vol13, 555.

25. INOUEY, FURUYA K, MATUMOTO M, MURATA I, et al, 2012– A comparison of the physicochemical properties and a sensory test of Acyclovir creams, International Journal of Pharmaceutics, vol 436 (2012) 265– 271.

26. SZEWCZYK E, KARŁOWICZ–BODALSKA K, HAN S and MUSIAL W, 2014–Influence of Liquid Paraffin, White Soft Paraffin and Initial

Hydration on Viscosity of Corticosteroid Cream. Trop J Pharm Res, vol 13(8):1233.

27. Intermolecular Forces In Action- Surface Tension, Viscosity, and Capillary Action. 2019.

28. HAMDAN H, 2021-Quality Evaluation of Locally Marketed Dermatological Preparations Contain Fusidic Acid and Monitoring their Stability during "In-Use Shelf-Life, Faculty of pharmacy Al-Baath university, Syria, p 46-48. (in Arabic).

29. AISYAH Y, YUNITA D, IKHWANA Y, 2024- Formulation and characteristics of skin cream with the addition of essential oil blend,IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science, vol 1297(2024) 012080.

30. ROHMANI S, ESTHER DINDA K, AINUROFIQ A, 2021- Formulation and evaluation of the cream made from potassium azeloyldiglycinate as an antiaging. Journal of Physics: Conference Series, vol 1912 012041.

31. MAROUF M, 2023- Studying changes in quality of oxymetazoline nasal drops during " in _ use shelf life",Al-Baath University Journal -Series of Medical and health,vol 45, 3, 117-152.(in Arabic)

32. BAIRD R, 2004- Microbial spoilage infection risk and contamination control, in Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology,Blckwell Science Ltd, Seventh Edition.

33. BATUBARA C, IRYANIA A and KUSUMAWARDANI L, 2021- Study of reaction kinetics and identification of clotrimazole degradation compounds in anti-fungal cream preparations,

Helium: Journal of Science and Applied Chemistry, Vol 01, No 02.

34. GAD G, ALY R and ASHOUR M, 2011- Microbial Evaluation of Some Non-sterile Pharmaceutical Preparations Commonly Used in the Egyptian Market. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, vol10 (4): 437-445.

35. NOOR R, ZERIN N, DAS K,2015- Microbiological quality of pharmaceutical products in Bangladesh: current research perspective. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, vol 5(4): 264-270.

36. SAAD N, 2020-"Quality evaluation of the locally marketedTretinoin drugs and monitoring their stability during "inuseshelf-life", Faculty of pharmacy Al-Baath university, Syria, p 69-83. (in Arabic).

تأثير الموقع الجغرافي في المعايير الكيميائية لبذور الحلبة مأخوذة من أربعة مناطق سورية

[1]عبير راجح ، [2]أ.د جمعه الزهوري، [3]د.يوسف العموري

[1]طالبة دكتوراه ،جامعة دمشق، كلية الصيدلة

[2]أستاذ دكتور، جامعة دمشق، كلية الصيدلة، قسم الكيمياء التحليلية و الغذائية ، الكيمياء التحليلية.

[3]مدرس، الجامعة الدولية الخاصة، كلية الصيدلة.

الملخص

تعتبر الحلبة (*Trigonella foenum-graecum*) نباتٌ حوليٌّ متعدد الاستخدامات، يُستخدم تقليدياً كغذاء، أو كعلف، وكنبات طبي، ومع ذلك، فإن معرفة تنوع خصائصه الكيميائية لا تزال محدودة.

أجريت دراسة شملت أربعة أنواع من الحلبة تم جمعها من أربع مناطق مختلفة في الجمهورية العربية السورية (كناكر، الحسكة، السويداء، وحمص) لمعرفة خصائص بصورها الكيميائية وعلاقتها بالبيئة التي أخذت منها وذلك من خلال تحديد أهم العوامل في هذا المجال (الرطوبة ،الرماد، المعادن ، البروتين ، الدسم).

تبين نتائج التحليل وجود تباين في الخصائص الكيميائية لجميع المؤشرات المدروسة، حيث أوضحت النتائج تأثير الموقع الجغرافي على محتوى هذه البذور، والذي يُعزى إلى اختلاف تركيب التربة، والمناخ، والممارسات الزراعية، حيث تفوقت بذور كناكر معنوياً على بقية البذور المدروسة من حيث محتواها من العناصر المعدنية إذ سجلت القيم التالية: الكالسيوم والصوديوم والفوسفور والحديد

(12.15،8.25، ،7.80122) مغ/100غ على الترتيب، والنسبة المئوية للرطوبة (10.45%)، وتفوقاً لا معنوياً في نسبة الرماد، البروتين والدسم (3.66%، 28.1%، % 3.6، على التوالي).

بناءً على المعطيات المتوفرة في الجامعات السورية، تُعد هذه الدراسة الأولى من نوعها على نبات الحلبة في هذا المجال في سوريا.

الكلمات المفتاحية: الحلبة، التباين الجغرافي، التركيب المعدني، محتوى البروتين، محتوى الدسم.

The effect of geographical location on the chemical parameters of fenugreek seeds taken from four Syrian regions

[1]Abeer Rajeh, Prof. Joumaa M. Bahaeddin Alzehouri[2], Youssef Ammouri[3]

[1]PhD student, Damascus University, Faculty of Pharmacy

[2] Professor, Damascus University, Faculty of Pharmacy, food and analytical chemistry department, analytical chemistry

[3]Assistant professor, International University for Science and Technology, Faculty of Pharmacy.

Abstract

Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) is an annual plant with multiple uses, traditionally consumed as food, forage, and a medicinal herb. However, the diversity of its chemical composition remains insufficiently studied.

In this study, four fenugreek ecotypes were collected from different regions in Syria (Kanaker, Hasaka, Sweida, and Homs) to analyze their chemical composition and its relationship with the environment in which they were grown. The study focused on key factors, including moisture, ash, minerals, protein, and fat content.

The results of the statistical analysis showed significant variations in the chemical properties of all studied parameters. The findings indicated that geographical location significantly influenced the mineral and chemical

composition of fenugreek seeds, which can be attributed to differences in soil composition, climate, and agricultural practices.

Among the studied ecotypes, Kanaker seeds exhibited significantly higher levels of calcium, sodium, phosphorus, and iron (8.25, 12.15, 122, and 7.80 mg/100g, respectively), as well as a higher moisture content (10.45%). Additionally, they showed a non-significant superiority in ash content (3.66%), protein (28.1%), and fat (3.6%).

Based on available data from Syrian universities, this study is the first of its kind on fenugreek in Syria.

Keywords: Fenugreek, geographical variation, mineral composition, protein content, lipid content.

مقدمةIntroduction:

الحلبة نبات عشبي، حولي ينتمي إلى رتبة الفوليات Fablales وتحت العائلة الفراشية Papilionoidae والعائلة البقولية *Fabaceae* واسمها الشائع Fenugreek يأتي من *Foenum-graecum* وهذا يعني الحشيش اليوناني، وقد سجل أول وصف للحلبة على ورق البردي المصري القديم الذي يعود إلى 1500سنة قبل الميلاد.[1]

استخدمت الحلبة منذ العصور القديمة كتوابل وكنبات طبي ضد الأمراض المختلفة، تُزرع الحلبة كمحصول في المناطق شبه القاحلة في جميع أنحاء العالم[2] ، وهي معروفة بخصائصها المعجزة، حيث تم استخدام بذور الحلبة لفوائدها الطبية لعدة قرون في ثقافات مختلفة كما ثبت تأثيرها الخافض لسكر الدم و المضاد للأكسدة و البكتيريا، كما أنها تنشط المعدة وتفتح الشهية[3] .

وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية(FDA) على استخدام بذور الحلبة ومستخلصاتها والراتنجات الزيتية والزيوت[4]. وأشارت بعض الدراسات إلى أن بذور الحلبة تمتلك خصائص مضادة للالتهابات، قد تساعد في تقليل الالتهاب في أجزاء مختلفة من الجسم، مما قد يفيد حالات مثل التهاب المفاصل [5]، كما أن التأثيرات المشتركة لتنظيم نسبة الغلوكوز في الدم والكوليسترول ونشاط مضادات الأكسدة تساهم في قدرة بذور الحلبة في التقليل من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية [6]، إضافة لذلك أظهرت الدراسات قدرتها على تخفيف أعراض انقطاع الطمث ومتلازمة تكيس المبايض(PCOS) [7].

إن لصمغ الحلبة تطبيقاً واسع النطاق في صناعة الأغذية كمضاف غذائي قيم لتثبيت وتوفير الألياف الغذائية في مختلف المنتجات الغذائية، ويفضله كل من المنتجين والمستهلكين نظراً لفعاليته من حيث التكلفة وخصائصه الطبيعية، إن هذا الصمغ متعدد الاستخدامات ، يعمل كمثبت، ومستحلب، وهو مكون شائع في الأطعمة المتنوعة[8].

تم دراسة 13 نمطاً وراثياً من الحلبة تم جمعها من أماكن مختلفة في الهند عام (2014)، ولاحظت الدراسة فروقاً كبيرة في محتوى الحديد والزنك والنحاس على الرغم من أن كمية المغنيزيوم والكالسيوم لم تكن مختلفة بشكل كبير بينها .تشير النتائج إلى أن الأنماط الجينية للحلبة المزروعة في مواقع مختلفة أظهرت تبايناً في محتوى العناصر المعدنية[9] .

وفي دراسة أُجريت في إيران (2015) تم تحديد محتوى العناصر الغذائية في سبعة أنماط وراثية من الحلبة، وتم قياس العديد من المعادن مثل (الفوسفور والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنيزيوم والصوديوم والحديد والمنغنيز والزنك والنحاس)، أظهرت النتائج أن مستويات الفوسفور تراوحت من182 إلى 250 مغ/100غ من الوزن الطازج. وكان لدى النمط الجيني Gazأعلى محتوى من الصوديوم والحديد بينما لوحظ أعلى محتوى من المغنيزيوم والمنغنيز في النمط الجيني Kashan (370.1 و 0.87 مغ/ 100غ من الوزن الصافي على التوالي)، وتم تحديد أعلى محتوى من الزنك والنحاس في النمط الجيني Ardestan (4.1 و 2.5مغ/ 100غ على التوالي)[10] .

ينتشر نبات الحلبة محلياً في سورية في المناطق الشمالية الشرقية والمنطقة الجنوبية والمنطقة الوسطى [11]، ويتأثر محصول بذور الحلبة ومكوناتها الفعالة بالعديد من ظروف النمو مثل التربة ونوعية السماد المستخدم [12] ، ومسافات الزراعة[13].

وفي دراسة محلية أجريت مركز البحوث العلمية الزراعية في القامشلي في محافظة الحسكة خلال موسم الزراعة 2022- 2021، بهدف دراسة تأثير ثلاثة مواعيد زراعة وتطبيق ثلاثة مستويات من التسميد المعدني في بعض صفات النمو والإنتاجية لطراز الحلبة حسكة، أظهرت نتائجها وجود فروقات معنوية بين المعاملات المدروسة وتداخلاتها ، حيث تحقق أقل عدد من الأيام اللازمة حتى الإنبات (8.07 يوم) عند موعد الزراعة (الأول من تشرين الثاني)، وقد أعطى موعد الزراعة (منتصف تشرين الثاني) أعلى متوسط لطول القرن(10.39سم)، بينما أعطى موعد الزراعة (الأول من كانون الأول) أعلى متوسط لارتفاع النبات (39.78سم)، وبالنسبة لمستويات التسميد فقد حقق التسميد بالمستوى(30 P2O5,40 N كغ.هكتار$^{-1}$) أعلى متوسط لعدد القرون في النبات (20.8 قرن نبات $^{-1}$) وعدد البذور في القرن (14.66 بذرة. قرن$^{-1}$).[14]

2- هدف البحثObjective:

نظرا لندرة الدراسات المحلية التي تحاكي الدراسات العالمية تربط العلاقة ما بين المحتوى من المكونات الرئيسة في بذور الحلبة و وأماكن تواجدها جغرافياً في سورية، إضافة لزيادة الطلب المحلي على نبات الحلبة لاستخدامه في الصناعات الغذائية والصناعات الدوائية كمتمم غذائي، تمت هذه الدراسة التي تهدف إلى:

تحديد ومقارنة المحتوى من المكونات الرئيسية في بذور الحلبة المأخوذة من مناطق جغرافية مختلفة في سورية (كناكر، الحسكة، حمص، والسويداء).

3- مواد و طرائق البحثMaterials and Methods:

3-1- المادة النباتية:

استخدم في تنفيذ هذا البحث بذور الحلبة التي تم جمعها من خلال جولات جمع متعددة من أربع مناطق (كناكر، الحسكة، حمص ، السويداء)، وهي مناطق تقع على ارتفاعات مختلفة عن سطح البحر، حيث يعد معدل الهطول المطري والحرارة من أهم العوامل المناخية التي ترسم ملامح البيئة وبالتالي فإن تأثير بقية العوامل البيئية (الطبوغرافية، الترابية) مكمل لهذا الدور سلباً أو إيجاباً.

طرائق العمل:

3-2- مقايسة الرطوبة في البذور :

تم تحديد محتوى الرطوبة في بذور الحلبة حسب طريقة (AOAC, 1995) باستخدام فرن تجفيف Drying Oven من نوع JSR، [15] حيث طحنت بذور الحلبة وأُخذ منها وزن محدد ووضعت في فرن تحفيف على درجة حرارة 105م لمدة 4 ساعات حتى ثبات الوزن، ثم حسبت النسبة المئوية للرطوبة والمادة الجافة وفق المعادلة:

(وزن البذور الطازجة- وزن البذورالمجففة/ وزن البذور الطازجة) *100.

3-3- مقايسة النسبة المئوية للرماد:

تم تقدير الرماد حسب طريقة (AOAC, 1990) باستخدام فرن ترميد Muffle Furnace (محلي الصنع) على درجة حرارة 550م لمدة لا تقل عن 3 ساعات[16]، ثم حسبت النسبة المئوية للرماد وفق المعادلة:

النسبة المئوية للرماد= (وزن الجفنة مع الرماد - وزن الجفنة الفارغة/وزن العينة) * 100.

3-4-مقايسة بعض العناصر المعدنية :

بعد ترميد العينات وحساب نسبة الرماد فيها نقوم بما يلي:

1.اذابة الرماد بنقل الرماد المتبقي من كل عينة على حدى إلى دورق يحوي على 5 مل من حمض كلور الماء 0.1 نظامي ويسخن المزيج مع التحريك المستمر.

2.بعد الذوبان الكامل يتم ترشيح المحلول لفصل المواد غير الذائية ويؤخذ الراشح لتحليل العناصر المعدنية.

3-4-1-تقدير المعادن القلوية والقلوية الترابية :

تم تقدير المحتوى من بعض العناصر المعدنية القلوية والقلوية الترابية Ca, Na, K ، في بذور الحلبة باستخدام جهاز الطيف اللهبي Flame Photometer من نوع BWB XP حسب طرائق التحليل المعتمدة[17] .

3-4-2-تقدير الفوسفور :

تم قياس عنصر الفوسفور باستخدام جهاز الطيف الضوئي SpectroPhotometer من نوع PHYLO.

3-4-3-تقدير معدني الحديد و الزنك :

أما عنصري الحديد و الزنك فقد تم تحليلهما باستخدام جهاز الامتصاص الذري Atomic Absorption SpectroPhotometer من نوع PHILIPS.

- معايرة الحديد باستخدام الامتصاص الذري:

اللهب المستخدم: لهب الهواء/الأسيتيلين(Air/Acetylene) طول موجة الامتصاص 248.3 نانومتر.
الغازات المستخدمة: الغاز المؤكسد: هواء، الغاز الوقود: الأسيتيلين.
سرعة التدفق:الهواء: حوالي 10 لتر/دقيقة، الأسيتيلين: حوالي 2.5لتر/دقيقة.

- معايرة الزنك باستخدام الامتصاص الذري:

اللهب المستخدم: الهواء/الأسيتيلين (Air/Acetylene).
طول موجة الامتصاص 213.9 نانومتر.

الغازات المستخدمة:الغاز المؤكسد: هواء، الغاز الوقود: أسيتيلين.
سرعة التدفق:الهواء: حوالي 10 لتر/دقيقة، الأسيتيلين: حوالي 2 لتر/دقيقة.
نسبة الأسيتيلين إلى الهواء: 1:5 تقريباً.

3-5-مقايسة البروتين في بذور الحلبة:

قُدّر محتوى البذور من البروتين من كل صنف على حدة حسب طريقة (AOAC, 1990) بواسطة جهاز هضم وتقطير محلي الصنع (طريقة كلداهل) Kjeldahl والموصوفة في [16]، وحوّلت نسبة الآزوت إلى بروتين بعد ضربها بقيمة معامل التحويل الخاص بالحلبة، الذي يُقدّر بنحو 6.25

3-6- مقايسة النسبة المئوية للدسم:

تم تقدير الدسم حسب طريقة (AOAC, 1990) باستخدام جهاز سوكسلييه Soxhlet [18] ، وباستخدام مذيب الهكسان حسب الطريقة الدستورية المعروفة ،ثم حسبت النسبة المئوية للدسم وفق المعادلة:

النسبة المئوية للدسم = (وزن الدورق مع الدسم – وزن الدورق الفارغ / وزن العينة) * 100.

4-التصميم التجريبي والتحليل الإحصائي:

صممت التجربة وفق تصميم القطاعات العشوائية البسيطة، وحُللت النتائج بوساطة برنامج XLSTAT وأجري تحليل التباين Two way ANOVA واستخدم اختبار Fisher، وجرت مقارنة المتوسطات بحساب قيمة أقل فرق معنوي LSD عند مستوى تباين1%.

5-النتائج و المناقشة Result and Discussion:

5-1- تأثير الموقع الجغرافي على محتوى بذور الحلبة من الرطوبة، الرماد، البروتين والدسم:

توضح النتائج في الجدول 1 وجود فروق معنوية في النسبة المئوية للرطوبة باختلاف الموقع الجغرافي، حيث سجلت أعلى زيادة معنوية في النسبة المئوية للرطوبة في بذور الحلبة المأخوذ من كناكر (10.45%) ، في حين سُجّلت أدنى قيمة في نبات الحلبة المأخوذ من الحسكة(7.4%).

كما تبيّن نتائج التحليل الإحصائي عدم وجود فروق معنوية بين جميع المعاملات المدروسة بالنسبة إلى مؤشرات نسبة الرماد، البروتين و الدسم، وقد لوحظت أعلى قيمة لنسبة الرماد والبروتين والدسم في بذور الحلبة المأخوذة من كناكر(3.66%، 28.1 %، 3.6 % على التوالي).

الجدول (1) تأثير الموقع الجغرافي على محتوى بذور الحلبة من الرطوبة، الرماد، البروتين والدسم.

الصنف	المعاملة	الرطوبة%	الرماد%	بروتين%	دسم%
الحلبة	كناكر	10.45^{a}	3.66^{a}	28.10^{a}	3.69^{a}
	السويداء	7.1^{d}	3.4^{a}	28.00^{a}	3.18^{a}
	حمص	8.3^{b}	3.17^{a}	27.4^{a}	3.36^{a}
	الحسكة	7.4^{c}	3.05^{a}	27.2^{a}	3.58^{a}
LSD0.01	التداخل	0.55	0.71	3.05	0.9
الخطأ المعياريSE	---	±0.37	±0.15	±0.29	±0.27

*تشير الأحرف المتشابهة إلى عدم وجود فروقات معنوية بين المتغيرات ضمن العمود الواحد.

5-2- تأثير الموقع الجغرافي على محتوى بذور الحلبة من العناصر المعدنية:

يوضح الجدول 2 أن محتوى المعادن في بذور الحلبة المأخوذة من المناطق المدروسة أظهر تبايناً واضحاً، تبين النتائج أن منطقة الزراعة أثّرت في محتوى بذور الحلبة من العناصر المعدنية، حيث تفوقت البذور المأخوذة من كناكر على بذور بقية المناطق المدروسة في محتواها من الكالسيوم والصوديوم والفوسفور والحديد (12.15،8.25، ،7.80122) مغ/100غ، على الترتيب، في حين تفوقت البذور المأخوذة من الحسكة على بذور بقية المناطق المدروسة في محتواها من الزنك (2.68) مغ/100غ.

الجدول (2) تأثير الموقع الجغرافي على محتوى بذور الحلبة من العناصر المعدنية

الصنف	المعاملة	Ca مغ/100غ	Na مغ/100غ	K مغ/100غ	P مغ/100غ	Fe مغ/100غ	Zn مغ/100غ
الحلبة	كناكر	12.15^{a}	8.25^{a}	660.5^{d}	122.0^{a}	7.80^{a}	2.49^{d}
	السويداء	11.2^{b}	5.20^{d}	710.0^{a}	116.0^{b}	7.35^{b}	2.61^{b}
	حمص	11.4^{b}	6.20^{b}	700.0^{b}	110.5^{c}	7.60^{ab}	2.54^{c}
	الحسكة	10.8^{c}	5.80^{c}	680.0^{c}	120.0^{a}	7.70^{a}	2.68^{a}
LSD0.01	التداخل	0.32	0.31	3.07	2.75	0.27	0.03
الخطأ المعياريSE	--	±0.14	±0.32	±5.67	±1.31	±0.05	±0.02

*تشير الأحرف المتشابهة إلى عدم وجود فروقات معنوية بين المتغيرات ضمن العمود الواحد.

5-3- المناقشة:

حسب الأدبيات العلمية التي رجعنا لها فإن هذه الدراسة تعد الأولى من نوعها في سورية التي اهتمت بتأثير الموقع الجغرافي على المحتوى الكيميائي لبذور الحلبة.

يعزى اختلاف محتوى بذور الحلبة من المواد المغذية لعدة أسباب منها الظروف البيئية السائدة والتربة والموسم الذي تم فيه جمع البذور للتحليل [19] .

تتميز بذور الحلبة بتنوع محتواها من المعادن، وبالمقارنة بالبقوليات الأخرى تحوي الحلبة كميات كبيرة من المعادن [20] ، في حين ذكر [21] أثناء دراسته لتقييم وتقدير المعادن الرئيسية الموجودة في نبات الحلبة احتواء البذور على العناصر المعدنية التالية (Pb, Zn, Mn, Fe, Ni, Cd, Cu, K, Mg, Na, Cr, Co) . ويختلف محتوى الحلبة من العناصر المعدنية باختلاف النمط الوراثي والممارسات الزراعية والظروف البيئية. وأوضح [22]عند دراسة حول تحليل التباين في عشرة أصناف من الحلبة لمحتوى المعادن أن جميع الأصناف المدروسة كان لديها تباين كبير ، كما تتفق نتائج دراستنا مع ما أشار إليه [23] في دراسته للخواص الفيزيائية والكيميائية لعشبة الحلبة من أصول مختلفة ووجد أن بذور اليمن أظهرت قيماً أعلى من الرطوبة (0.66 ± 5.47) والزيت (0.21 ± 7.04)ومحتوى الفينول الكلي (1.80 ± 18.52) بينما سجلت البذور المصرية محتوى رماد أعلى إلى جانب الصوديوم والحديد والنحاس، ومن بين المعادن كان الكالسيوم والمغنيزيوم أكثر المعادن وفرة يليهما البوتاسيوم والصوديوم في جميع العينات المدروسة ، كما تتفق هذه النتيجة مع ما بينه Ali عام (2009) في أن نسبة البروتين في بذور الحلبة 25.3% [24]، ومخالفة لما توصل إليه Mohammed وزملاؤه (2017) حيث أشاروا أن بذور الحلبة تحوي 14.81%بروتين [25]، وحسب ما توصل إليه Abdalla and Melton (1991) أن محتوى بذور الحلبة من الدسم يتراوح بين 5–8% وهذا مقارب لما توصلنا إليه (3.69%) في بذور الحلبة(كناكر)[26].
يتباين المحتوى الكيميائي لبذور الحلبة باختلاف النوع والمنشأ حيث تختلف ظروف النمو المتعددة كالتربة والتسميد والري، وهذا ما أكده Taylor وزملاؤه (2002).[27]
وتتوافق النتائج التي حصلنا عليها مع ما أشارت إليه الزيلعي (2007) إلى أن اختلاف مناطق نمو نبات الحلبة أثرت على مكونات الزيت الطيار المستخلص من البذور كماً ونوعاً ، و أن تركيز

المعادن اختلف باختلاف مناطق النمو، كما أوضحت الدراسة أن جميع الأنواع الزراعية لبذور الحلبة تغطي الاحتياج اليومي لهذه المعادن في جسم الإنسان. [28] .

الإستنتاجات والتوصيات Result and Recommendation :

الاستنتاجات: يتم وضعها بشكل نقاط مرقمة

1. التأثير الجغرافي على التركيب الكيميائي :أظهرت الدراسة أن الموقع الجغرافي يلعب دورًا جوهريًا في تحديد التركيب الكيميائي والمحتوى المعدني لبذور الحلبة، حيث تختلف القيم تبعًا لعوامل مثل نوع التربة والمناخ والممارسات الزراعية.
2. تفوق بذور كناكر :بينت النتائج أن بذور الحلبة المأخوذة من منطقة كناكر تحتوي على أعلى مستويات من الكالسيوم والصوديوم والفوسفور والحديد، مما يشير إلى أن هذه المنطقة قد تكون مثالية لإنتاج حلبة غنية بالعناصر الغذائية.
3. التباين في المحتوى الغذائي :لوحظ وجود اختلافات في نسبة الرطوبة والبروتين والدهون بين المناطق المختلفة، مما يؤكد أهمية دراسة تأثير الظروف البيئية على جودة المحاصيل الزراعية.
4. القيمة الغذائية :جميع الأنواع المدروسة تمتلك تراكيز جيدة من المعادن الأساسية، ما يجعلها مصدرًا غذائيًا مهمًا يمكن أن يساهم في تلبية الاحتياجات اليومية من هذه المعادن.

التوصيات:

1. تحسين الممارسات الزراعية :يوصى بتطوير استراتيجيات زراعية مناسبة لكل منطقة بناءً على تركيب التربة والمناخ بهدف تحسين جودة وإنتاجية بذور الحلبة.
2. اختيار مواقع زراعية مثلى :بناءً على نتائج هذه الدراسة، يمكن توجيه المزارعين إلى المناطق ذات التربة والظروف المناخية المثلى لإنتاج بذور حلبة ذات قيمة غذائية أعلى.

3. الترويج للاستخدامات الطبية والغذائية :نظرًا لقيمتها الغذائية العالية، يمكن التوسع في استخدام بذور الحلبة في الصناعات الغذائية والصحية، مع التركيز على المناطق التي تنتج البذور الأغنى بالعناصر المعدنية.

المراجع References:

المراجع العربية:

[14] احمد، حامد احمد؛ يعقوب، رلى؛ نمر، يوسف.2024. تأثير مواعيد الزراعة والتسميد المعدني في نمو وإنتاجية طراز الحلبة حسكة (*Trigonella foenum-graecum* L.) . مجلة جامعة دمشق للعلوم الزراعية. 44 (3):69 - 82.

[22] الزيلعي، رشا عبدالله.2007 . دراسات على بذور نبات الحلبة النامية بمناطق مختلفة وتأثيرها على بعض الكائنات الدقيقة،والأنسجة،علم النبات اطروحة ماجستير، جامعة الملك عبدالعزيز – جدة، قسم الكيمياء، كلية العلوم، 1428.

المراجع الأجنبية:

1. FLAMMANG, A.M., CIFONE, M.A., Erexson, G.L. & STANKOWSKI J.r. 2004. Genotoxicity testing of a fenugreek extract. Food and chemical toxicology, 42(11). 1769-1775.
2. MOOND, M. 2023. Green Synthesis of Silver Nanoparticles using leaf and seed extracts of Fenugreek (*Trigonella foenum*-graceum L.) for Catalytic, Antioxidant and Antimicrobial Activities. (Doctoral dissertation, HARYANA AGRICULTURAL UNIVERSITY HISAR).

3. RUWALI, P., PANDEY, N., JINDAL, K. & Singh, R.V. 2022. Fenugreek (*Trigonella foenum*–graecum): Nutraceutical values, phytochemical, ethnomedicinal and pharmacological overview. South African Journal of Botany, 151. 423–431.
4. MANDAL, S. & DEBMANDAL, M. 2016. Fenugreek (*Trigonella foenum*–graecum L.) oils In Essential oils in food preservation, flavor and safety. Academic Press, pp. 421–429.
5. KAVEH, S., MAHOONAK, A.S., GHORBANI, M. & JAFARI, S.M. 2022. Fenugreek seed (*Trigonella foenum* graecum) protein hydrolysate loaded in nanosized liposomes: Characteristic, storage stability, controlled release and retention of antioxidant activity. Industrial Crops and Products, 182. 114908.
6. HANAFI, R.S., AMMAR, M.K., HANDOUSSA, H., EL–SHAZLY, M. & GAD, M.Z. 2022. Multivariate approach for optimization of galactomannan extraction from seeds of Egyptian *Trigonella foenum*–graecum with insights on its pharmacological activities. Natural Product Research, 36(8).2125–2128.
7. NANNAR, A. R. , RAOSAHEB, S. S. , & SALUNKHE, K. S. 2023. Review on weight loss management by herbal therapy. Systematic Reviews in Pharmacy, 14(5). 28–34.
8. AĞAGÜNDÜZ, D., ÖZATA–UYAR, G., KOCAADAM–BOZKURT, B., ÖZTURAN–ŞIRIN, A., CAPASSO, R., AL–ASSAF, S., & ÖZOĞUL, F. 2023. A comprehensive review on food hydrocolloids as gut

modulators in the food matrix and nutrition: The hydrocolloid–gut–health axis. Food Hydrocolloids, 145. 109068.

9. PATHAK, N. & AGARWAL, S. 2014. Atomic absorption spectrophotometer analysis for determination of variation in mineral content in fenugreek genotypes cultivated at three different locations. International Journal of Pharmaceutical Science. 40–45.
10. GHARNEH, H. A. A. & DAVODALHOSSEINI, S. 2015. Evaluation of mineral content in some native Iranian fenugreek (*Trigonella foenum*–graecum) genotypes. International journal of earth, Environment and Health, 1(1). 38–41.
11. FAO. 2017. Grassland Index. A searchable catalogue of grass and forage legumes. FAO, Rome, Italy.
12. SHEORAN, R.S., SHARMA, H.C., PANUU, P.K. AND NIWAS, R. 2000. Influence of sowing time and phosphorus on phenology, thermal requirement and yield of fenugreek (*Trigonella foenum*–graecum L.) genotypes. Journal of Spices and Aromatic Crops, 9(1). 43–46.
13. MOHAMED M. A. 1990. Differences in growth, seed yield and chemical constituents of fenugreek plants (*Trigonella foenum*–graecum L.) due to some agricultural treatments. Egyptian J. of Agronomy, 15(1–2). 117– 23.

15. AOAC. 1995. Official Methods of Analysis. Association of Official Analytical Chemists, Washington, 146.299–307.

16. AOAC. 1990. Official Methods of Analysis. 15th Ed. Association of Official Analytical Chemists, Washington, D.C., USA.

17. AOAC. 1984. Official methods of analysis. Dairy product cheese.281-312.

18. AOAC. 2005. Official Methods of Analysis 13th ed., Washington DC. Association of Official Analytical Chemists.

19. Bhatla S. C., A. Lal M., Kathpalia R. & Bhatla S. C. 2018. Plant mineralnutrition. Plant Physiology, Development and Metabolim, 37- 81.

20. KHAN M.B., KHAN M.A., &SHEIKH M. 2005. Effect of phosphorus levels on growth and yield of fenugreek (*Trigonella foenum* graecum L.) grown under different spatial arrangements .Int. J. Agric. Biol. 7. 504-507.

21. MUHAMMED, S.R. 2017. Response of Two Fenugreek *Trigonella foenum*-graecum Varieties to Different Cutting Dates and Nitrogen Fertilizer for Growth and Forage Yield Traits under Rainfed Condition. Tikrit Journal for Sciences Agricultural, 17.134-142.

22. DILSHAD, A. 2017. Physicochemical Properties of Chemurgic-Fenugreek (*Trigonella foenum* graecum) Herb of Different Origin. Der Pharma Chemica, 9(1).102-106.

23. NISHA & RAO P.B.2018. Atomic Absorption Spectrophotometer (AAS) analysis for evaluation of variation in mineral content in

different varieties of *Trigonella foenum*–graecum L. Legume Research, 41(1). 132-134.

24. Ali, W.M. 2009. Technological, chemical and biological studies on fenugreek seeds (*Trigonellafoenumgraecum* L.). Misan J. Acad. Studies, 7: 40-51.

25. Mohammed A., Al-Sabaeai, M.; Al-Fawaz A.; Chauhan A.; Al-Farga S. 2017. Physicochemical characteristics and nutritional value of fenugreek seeds and seed oil. International journal of food science and nutrition. ISSN 2455-4898. 6: 52-55.

26. Abdalla, A.E. and Melton, S.L. 1991. Lipids extracted from fenugreek seeds by different methods and seed composition. Mansoura–Journal of Agricultural Sciences (Egypt), 16(4):850 - 861.

27. Taylor, W.G. Zulyniak, H. J.; Richards, K.W.; Acharya, S.N.; Bittman, S. andElder, J.L. 2002. Variation in diosgeninleveis among 10 accessions of fenugreek seeds produced in western Canada. J. Agric. Food Chem, 50: 5994-5997.

تقييم جودة المستحضرات الحاوية على مادة البنزويل بيروكسيد ضمن صيغ مختلفة ودراسة ثباتيتها خلال عمر الاستخدام

الطالبة: آلاء حجو كلية الصيدلة – جامعة حمص

إشراف: أ.د. عماد الحداد

ملخص

تشغل المستحضرات الجلدية حيزا كبيرا من الأدوية ضمن الصيدلية، وتعرف بأنها أشكال صيدلانية نظيفة معدة للتطبيق الموضعي على الجلد أو الأغشية المخاطية لتدبير الأمراض والإنتانات الجلدية المختلفة.

يفضل استخدامها أكثر من المستحضرات الجهازية بسبب التطبيق المباشر للمستحضر الجلدي على الآفة مما يزيد التوافر الحيوي للمادة الدوائية ويقلل من التأثيرات الجانبية لها، إضافة لتجنبها المرور الكبدي الأول الذي تتعرض له معظم المستحضرات الجهازية.

ولكن من ناحية أخرى، تعد هذه المستحضرات قليلة الثبات مقارنة بالأشكال الصيدلانية الصلبة الفموية، خاصة كونها غير مقسمة لجرعات محددة، وبالتالي من الضروري مراقبة جودة هذه المستحضرات ومراقبة ثباتها خلال فترة الاستخدام.

يعد البنزويل بيروكسيد بأشكاله الموضعية الخط العلاجي الأول لحب الشباب حيث يعمل كمضاد التهاب ومقشر لحل هذه البثور.

ضمن هذا البحث، تمت دراسة 20 عينة من الجل الحاوي على البنزويل بيروكسيد بتركيز 5%.

تم جمع هذه العينات من الصيدليات والمستودعات الدوائية الموجودة في مدينة حمص السورية.

حيث تبعت لـ 4 شركات دوائية محلية رُمزت.A, B,C,D,

أجريت مجموعة من الاختبارات الفيزيائية، والكيميائية، والمكروبيولوجية لتقييم جودة هذه المستحضرات عند الفتح، وتم تكرار الفحوص كل شهر على مدى ثلاثة أشهر من الاستخدام.

تمت مقايسة المادة الفعّالة ضمن الجل باستخدام تقنية الكروماتوغرافيا السائلة العالية الأداء، وحساب النسبة المئوية للمادة الفعّالة من المحتوى المعنون، فأظهرت النتائج انخفاض في محتوى المادة الفعالة خلال عمر الاستخدام وخرجت عينتين عن الحدود المقبولة دستوريا كما وتفاوتت قيم اللزوجة بين المستحضرات التابعة لشركات دوائية مختلفة.

الكلمات المفتاحية :بنزوبل بيروكسيد، جل، تقييم الجودة، اللزوجة، ثبات.

Quality Evaluation of preparations containing Benzoyl Peroxide and monitoring their stability during Use-life

Abstract

Dermatological preparations occupy a significant space among medicines in pharmacies. They are defined as clean pharmaceutical forms intended for topical application on the skin or mucous membranes to manage various skin diseases and infections. Their use is preferred over systemic preparations due to the direct application of the dermatological product on the lesion, which increases the bioavailability of the active ingredient and reduces its side effects, in addition to avoiding the first-pass hepatic

metabolism that most systemic preparations undergo. However, on the other hand, these preparations are less stable compared to solid oral pharmaceutical forms, especially since they are not divided into specific doses. Therefore, it is essential to monitor the quality of these products and their stability during the use life. Benzoyl peroxide in its topical forms is considered the first-line treatment for acne, used as anti-inflammatory and keratolytic. In this study, 20 samples of gel containing 5% benzoyl peroxide were examined. These samples were collected from pharmacies and drug stores in Homs, Syria, belonging to four local pharmaceutical companies denoted by the letters A, B, C, and D. Physical, chemical, and microbiological tests were conducted to evaluate the quality of these products after opening, with repeated tests performed over three months of use.

The active ingredient in the gel was quantified using high-performance liquid chromatography, and the percentage of the active ingredient relative to the labeled content was calculated. The results showed a decrease in the active ingredient content over the usage period, with two samples falling outside the acceptable pharmacopoeial limits. The viscosity values varied among products from different pharmaceutical companies.

Keywords: benzoyl peroxide, gel, quality evaluation, viscosity, stability.

المقدمة:

يعد حب الشباب من أكثر الأمراض الجلدية شيوعا وتظهر بثور حب الشباب عندما يشكل الشعر ومزيج المواد الدهنية والخلايا سدادة تمنع القيح من الوصول لسطح البشرة من خلال المسام وبالتالي ينتج وسط مناسب لنمو ونشاط بكتيريا البروبيونيك التي تنمو في الجريبات مسببة ألم واحمرار وتورم ،ومن الضروري التنويه بأن حب الشباب غير مرتبط بعمر معين فمن الممكن إصابة البالغين في عمر الثلاثينيات أو الأربعينيات به، وبالرغم من أن حب الشباب لا يعتبر قضية مهددة للصحة والحياة إلا أنه من الممكن أن يؤثر تأثير عظيم على حياة المصابين به مسببا صدمة نفسية. [1]

يتم علاج حب الشباب بالكثير من المستحضرات الموضعية والجهازية وغالبا يتم اللجوء للمستحضرات نصف الصلبة الموضعية أولا وتتضمن مضادات التهاب –صادات حيوية–مقشرات وتعتبر المستحضرات نصف الصلبة غير المجزأة أكثر عرضة للتخرب الفيزيائي، الكيميائي والميكروبي خلال عمر الرف(الفترة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر مناسبا للغاية المخصص لها إذا تم تخزينه مغلفا ضمن شروط حفظ صحيحة ويعرف أيضا بأنه الفترة الزمنية التي يبقى فيها 90% من المادة الفعالة وبدون تخرب) وخلال عمر الاستخدام (وهو الفترة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر محافظا على المواصفات المحددة له ومناسبا للغاية المستخدم لأجلها بعد فتح العبوة). (2)

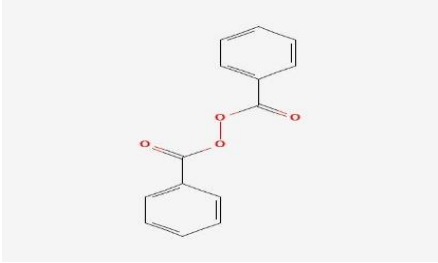
من أهم هذه العلاجات هو البنزويل بيروكسيد وهو مركب عضوي من عائلة البيروكسيدات. يتألف من مجموعتي بنزويل بينهما رابط بيروكسيدي. وهو واحد من أهم البيروكسيدات العضوية بتطبيقاته واستخداماته. حيث يستخدم في علاج حب الشباب، تبييض الأسنان، في البلمرة والعديد من الاستخدامات الأخرى.] 3[

في بداية القرن العشرين كان استخدام البنزويل بيروكسيد المسيطر وقتها كمبيض للطحين وفي صناعة البلاستيك إلا أن استخدامه الطبي بدأ عام 1929 عندما أثبت ريون ورينولد فعاليته العلاجية للحروق والجروح وقرحات دوالي الساقين وعلى الرغم من اكتشاف تأثيره على حب الشباب في 1934 إلا أنه لم يدرس هذا التأثير حتى عام 1960، في الوقت الذي حدد ويليام البنزويل بيروكسيد كمكون فعال في مرهم الكبريت الذي يستخدم في إزالة حب الشباب. يستخدم

البنزويل بيروكسيد اليوم في علاج حب الشباب المتوسط إلى المعتدل ويمكن استخدامه بالمشاركة مع الصادات الفموية والريتينوئيدات للحالات المتوسطة حتى الشديدة لحب الشباب.] 4[

الصفات الفيزيائية والكيميائية للبنزويل بيروكسيد:

- يتواجد بشكل حبيبات أو بودرة بيضاء عديم الرائحة، يحفظ في مكان بارد معزول بعيد عن الحرارة والشمس.] 5[
- وزنه الجزيئي: 242.23g/mol
- الصيغة الكيميائية: $C_{14}H_{10}O_4$



الشكل رقم (1)

- نقطة الانصهار:217إلى221 فهرنهايت/104إلى 105 درجة مئوية.[6]
- الانحلالية: منحل في المحلات العضوية وغير منحل بالماء، sparingly soluble في البولي ايتلين غليكول على رغم من قلة ثباته فيه إلا أنه يستخدم في حل البنزويل بيروكسيد في المستحضرات الصيدلانية الموضعية بالمشاركة مع الماء فكان الحل هو استخدام مزيج من المحلات [7] .
- البنزويل بيروكسيد محب للدسم جدا ويتغلغل بسهولة في طبقات الجلد وإلى الجريبات الشعرية الدهنية.[8]

- الرابط الأوكسجيني في البيروكسيدات ضعيف لذلك البنزويل بيروكسيد يخضع بسهولة للانشطار المتماثل معطيا جذور حرة، ويتحطم عند التماس مع الجلد مما ينتج عنه البنزويك أسيد والأوكسجين.[9]
- هو عامل مؤكسد قوي، طرق تحليله تعتمد على استخدام خواصه المؤكسدة أو تحويله إلى البنزويك أسيد الذي تتم معايرته.] 3[

آلية تأثيره:

البنزويل بيروكسيد علاج شائع لحب الشباب ويستخدم بشكل واسع بسبب فعاليته وتحمله الجيد. يملك خواص مضادة للالتهاب ومضادة للبكتيريا، حال للتقرنات، وعلاج للجروح والندبات.

خاصية مضاد الجراثيم للبنزويل بيروكسيد تعود لتشكيل أوكسجين حر متفاعل بشدة يؤكسد البروتينات في غشاء الخلايا الجرثومية. البنزويل بيروكسيد عامل قاتل جراثيم قوي وسام لكل من الجراثيم والفطور. في دراسة أجراها كل من cove and Holland فحصوا تأثير البنزويل بيروكسيد على عدد من البكتيريا الجلدية الشائعة حيث كان سام لبكتيريا (البروبيونية العدية_المكورات العنقودية البشرية_الملاسيزية البيضوية).

كما أن البنزويل بيروكسيد فعال في علاج حب الشباب بسبب خواصه مضادة للالتهاب.

في عام 2006 قارن waller *et al* الفعالية الحالة للتقرنات بين البنزويل بيروكسيد 2% والريتينوئيدات 0.05% والساليسيليك أسيد 2% فكان البنزويل بيروكسيد الأكثر تأثيرا بحل الطبقة المتقرنة خلال ثلاث ساعات. على كل حال كان التأثير نفسه للثلاث مكونات خلال ست ساعات.[12] [11] [10]

التأثيرات الجانبية:

بعض الدراسات أكدت ظهور تأثيرات جانبية بعد عدة أيام من الاستخدام المستمر. حيث تمت دراسة على 445 مريض فحصت التأثيرات الجانبية لاستخدام البنزويل بيروكسيد مرتين يوميا لمدة

12 شهر، لوحظ التهاب جلدي وتسلخات على 14.2 إلى 24.1% من المرضى بعد شهرين مع العلم انخفضت هذه التأثيرات مع الاستخدام المستمر.

وفقا لخواصه المؤكسدة يمكن أن يسبب البنزويل بيروكسيد بياض في الشعر والملابس التي يمكن أن تكون على تماس معه وفي حالات نادرة يسبب التهاب الجلد التماسي.

لتلافي هذه التأثيرات يجب استخدام البنزويل بيروكسيد في صيغ مناسبة لنوع البشرة. حيث يتوفر البنزويل بيروكسيد بشكل جل، جل مائي،غسول،محاليل[13] .

المشاركة الدوائية مع البنزويل بيروكسيد:

يستخدم البنزويل بيروكسيد لوحده أو بالمشاركة مع الكليندامايسين أو الأدابالين أو الريتنوئيدات.

المشاركة العلاجية للبنزويل بيروكسيد مع الصادات الحيوية فعال بشكل كبير في علاج حب الشباب المتوسط حيث أن جراثيم البروبيونيك يمكن أن تطور آلية مقاومة للصادات الحيوية الشائع استخدامها وهذه المقاومة لم تسجل في العلاج بالبنزويل ومشاركته. فالأنظمة العلاجية التي تتضمن البنزويل بيروكسيد لها ايجابية على العلاج بالصادات لوحدها.[14]

وفق ال Guideline يستخدم البنزويل بيروكسيد للحالات المتوسطة بينما يبقي الصادات الحيوية للحالات الأكثر شدة.[16] [15]

أي أن العديد من الدراسات بينت أفضلية المعالجات المشاركة من حيث فعالية أكبر باستخدام أكثر من دواء بآليات تأثير متكاملة في الحالات الشديدة، إلا أن البنزويل أفضل كخط علاجي أول للحالات البسيطة والمتوسطة ولا يحدث مقاومة جرثومية له.

ثبات البنزويل بيروكسيد:

- يتخرب البنزويل بيروكسيد بالحرارة بسبب عدم ثبات رابطة البيروكسيد.[17]
- بعض المحلات المستخدمة في صياغة الجل غالبا مثل الايتانول والبولي ايتلين غليكول تؤثر بشكل سلبي على الثباتية مع مرور الوقت أثناء التخزين. وبالتالي ثباتية البنزويل بيروكسيد في المستحضرات الصيدلانية يعتمد على نوع المحل.

حيث أنه منحل في البولي ايتلين غليكول والايزوبروبيل ميرستات الا أنه يتخرب بسرعة فيهما وغير منحل في الماء إلا أنه ثابت فيه وبالتالي كان الحل هو استخدام مزيج من المحلات.[18]

- إضافة هيدروكسيد الصوديوم لضبط درجة الحموضة قلل من التخرب.[19]
- وجود الايتانول عزز من التخرب لذلك تم استبداله إلى الأسيتون[19] .

هدف البحث:

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم ومراقبة جودة مجموعة من مستحضرات الجل الجلدية النظيفة المسوقة ضمن السوق الدوائية السورية والحاوية على البنزويل بيروكسيد كمادة دوائية من خلال تطبيق مجموعة من الفحوص الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية عليها للتأكد من مطابقتها للشروط الدستورية، وتطبيق درجات حرارة مختلفة بعد الفتح لتحديد شروط الحفظ وعمر الاستخدام المناسبين.

حيث يتعلّق ثبات المستحضرات بالاختيار الصحيح لصيغة التحضير والسواغات والمواد الحافظة ومواد التعبئة والتغليف كما أن تخزين المستحضرات خلال عمر الاستخدام ضمن شروط غير مناسبة مثل الحرارة، الرطوبة والضوء تؤثر على الثبات الفيزيائي والكيميائي والميكروبيولوجي وتقلل من فترة صلاحية المستحضر.[20]

وذلك نظراً لتأثر ثبات البنزويل بيروكسيد بدرجة حرارة الحفظ واختلاف السواغات من جهة وسهولة تخرب الجل من جهة أخرى، بالإضافة لشيوع استخدام هذه المستحضرات وصرفها ضمن الصيدليات بدون وصفة طبية لعلاج حب الشباب، حيث لا توجد دراسات سابقة لتقيم معالم الجودة لمستحضرات الصيدلانية الجلدية الحاوية على البنزويل بيروكسيد.

مواد وطرائق البحث:Materials and Methods

المواد المستخدمة:

1. البنزويل بيروكسيد كمادة مرجعية نقية standardذات نقاوة تعادل 99% . loba chemie)
2. أسيتونتريل مخصص للاستخدام ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة (Acetonitrile HPLC Grade / Li Chrosolv® / Germany)
3. ماء مقطر حديثا من أجل عمليات التمديد
4. أسيتون Alpha 99.5%
5. يوديد البوتاسيوم Honeywell99%
6. تيوسلفات الصوديوم99% Shicem
7. مشعر مطبوخ النشاء
8. مستلزمات الفحوص المكروبيولوجية:
   - أطباق بتري
   - المحلول K (1 غ من الخلاصة المعدية للنسيج الحيواني 3 + غ من خلاصة لحم البقر+

     10 غ بوليسوربات80)
   - وسط Tryptose Soya Agar (Himedia / India) من أجل تعداد الجراثيم الهوائية.
   - وسط Sabouraud Dextrose (Himedia / India) من أجل تعداد الفطور والأبواغ.

الأدوات والأجهزة المستخدمة:

1. ميزان الكتروني حساس(Sartorius CPA225D / Germany)
2. جهاز قياس درجة اللزوجة Brookfield DV–ii + (Viscometer)
3. جهاز قياس درجة الحموضة (Sartorius PB–11)
4. رجاجة الأرلينات.
5. جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية (Digital Pro / China)
6. جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء shimadzu) Prominence I 2HPLC/33 / Japan)
7. حاضنة للجراثيم وحاضنة الفطور.
8. فرن كهربائي Autoclave للتعقيم.
9. بياشر زجاجية – أنابيب زجاجية مدرجة – مراشح ميكرونية – محركات مغناطيسية–سحاحة معايرة حجمية–ممصة عيارية
10. صفيحتين زجاجيتين ومسطرة معدنية.

العينات:

تم جمع عينة من العينات المدروسة لمركب البنزويل بيروكسيد عيار 5% من السوق المحلية بشكل هلامة (جل) من 4 شركات حيث تحتوي شركتان على مادة البنزويل بيروكسيد بشكل مفرد (A–B)بينما تحتوي الشركات الأخريات على مشاركة البنزويل بيروكسيد مع الكليندامايسين(C–D

)تم ترميزهم بالأحرف A ،B ،C،D مع العلم أنه تم أخذ طبختين من الشركة D ترميزهما ب D1وD2.

تم إجراء الاختبارات على 8 عينات حاوية على البنزويل بيروكسيد و12 عينة حاوية على البنزويل بيروكسيد مع الكليندامايسين.

الطرائق:

1 –الفحوص الحسية :وهي الفحوص التي يتم إجراؤها باستخدام حواس الإنسان، حيث يتم تحديد لون وتجانس ورائحة المستحضرات المدروسة عيانيا، إضافة لملسه على الجلد وسهولة ازالته بعد التطبيق .21

2– فحص اللزوجة:Viscosity Test

تعبر لزوجة المادة عن مقاومتها للتدفق، مما يؤثر بشكل كبير في قدرتها على المد والامتداد، وتتحدد لزوجة المادة بقوة الروابط بين جزيئاتها، ويتم تحديد درجة لزوجة المستحضرات الجلدية عبر القياس بشكل مباشر ضمن جهاز Brookfield، وذلك باستخدام المحور رقم 7وسرعة دوران 45دورة/د، وتم الاختبار بدرجة حرارة 25 درجة مئوية حيث لا توجد حدود دستورية لاختبار اللزوجة، بل تختلف حسب المستحضر المدروس والسواغات الداخلة في تركيبه.

3–فحص درجة الحموضة:pH Determination

يعد هذا الفحص عظيم الأهمية بسبب تأثيره المباشر في ثبات الشكل الصيدلاني وثبات المادة الدوائية الفعالة ضمنه، إضافة لتأثيره في درجة تشرد المادة الفعالة وبالتالي قدرتها على اختراق طبقات الجلد لتعطي التأثير العلاجي المرغوب. [22]

حدد دستور الأدوية الأميركي USP 41 القيمة الدستورية لدرجة حموضة جل البنزويل بيروكسيد ضمن المجال (6 – 4.5) حيث يكون ثابت ضمن هذا المجال وبنفس الوقت لا يسبب الجل أي تخريش أو تهيج للجلد، ويتم القياس على الجل بشكل مباشر وبدون أي تمديد.[23]

4–تحديد محتوى المادة الفعالة:

تم إجراء مقايسة لمحتوى المادة الفعالة ضمن المستحضرات المدروسة باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC من أجل مقايسة مادة البنزويل بيروكسيد وذلك حسب طريقة الدستور الأميركي .USP41

الطور المتحرك: أسيتونتريل/ ماء مقطر بنسبة(30/70) على الترتيب، وعمود C18 (250×4.6) nmوطول الموجة 254 نانومتر ضمن درجة حرارة c °25 بحيث يكون التدفق 1ml/minوحجم الحقنة µl 20.

تحضير المحلول العياري من أجل المقايسة:

يتم وزن 25 mg من عياري مادة البنزويل بيروكسيد بدقة، وتحل بـ 50 ml من الأسيتونتريل ضمن حوجلة عيارية سعة 100ml، ثم يتم وضع الحوجلة ضمن جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق لضمان انحلال المادة الفعالة .نأخذ عينة من المحلول

الناتج للمعايرة والمقارنة مع عينات جل البنزويل بيروكسيد.

تحضير العينات:

يتم وزن 0.5g بدقة، و يضاف لها 50 ml من الطور المتحرك ضمن بيشر سعة 100 ml ، ثم يتم التسخين مع التحريك باستخدام المحرك المغناطيسي حتى تمام انحلال الجل ضمن الطور المتحرك .يتم ترشيح المحلول باستخدام سيرنغ ترشيح ذو قطر 0.45 ميكرون. نأخذ عينة من المحلول الرائق من أجل المقايسة.

تم تحديد نسبة المادة الفعالة ضمن جل البنزويل بيروكسيد ومقارنتها بالمجال المقبول ضمن

دستور الأدوية الأمريكي وهو (90–125%) من الرقم المعنون على العلبة.

تم تكرار أخذ العينات خلال ثلاثة أشهر ،مرة كل بداية شهر.

5–الفحوص المكروبيولوجية:

حدد دستور الأدوية الأمريكي 41 (USP) الحدود المكروبيولوجية المقبولة للأشكال الصيدلانية المطبقة على الجلد،حيث يجب أن يكون الحد الأعلى للتعداد الكلي للجراثيم الهوائية هو 200 مستعمرة، والحد الأعلى للتعداد الكلي من الفطور والخمائر هو 20 مستعمرة، مع غياب تام لجراثيم العنقوديات المذهبة SA والزائفة الزنجارية.

تحضير العينات للزرع الجرثومي:

يتم وزن 5 g من الجل بدقة،وتحل بكمية كافية من الوقاء ونكمل الحجم حتى 100 وتترك لمدة 15 دقيقة ثم يتم الترشيح باستخدام أوراق ترشيح ذات أبعاد أقطار 0.45 µm تدعى أوراق نترات السيللوز العقيمة، ويتم الغسل على المرشحة باستخدام المحلول الممدد ثلاث مرات من أجل إزالة الفعالية المضادة للجراثيم للبنزويل بيروكسيد والكليندامايسين. يسحب 2 مل من المحلول ويتم زرع على أطباق Tryptose Soya Agar والحضن لمدة يومين بحرارة 35 درجة مئوية لمدة ثلاث أيام، وعلى أطباق Sabouraud Dextrose Agar بحرارة 25 درجة مئوية لمدة 5 أيام، وأخيرا نضرب عدد المستعمرات الظاهرة بعد الحضن بعامل التمديد n=10.

5-النتائج والمناقشة:

5-1نتائج الفحوص الحسية:

عند الفتح :كانت جميع المستحضرات المدروسة ذات لون أبيض موافق للون المادة الفعالة (البنزويل بيروكسيد) حسب ما تم ذكره ضمن دستور الأدوية البريطاني، كما بدت جميع المستحضرات متجانسة من حيث المظهر وناعمة الملمس وخالية من أي انفصالات أو تكتلات ظاهرية، لم يطرأ تغيرات واضحة بعد الفتح على أي من المستحضرات.

الشكل رقم (2): المستحضرات المدروسة بعد 6 أسابيع من الفتح

5-2نتائج فحص اللزوجة الظاهرية:

-تفاوتت قيم اللزوجة بين المستحضرات المدروسة، فقد تمتعت الشركة D درجة اللزوجة الأعلى ، بينما امتلكت الشركة C اللزوجة الأقل. نلاحظ تفاوتا ملحوظا في لزوجة المستحضرات التابعة لشركات مختلفة، قد يعود لاختلاف السواغات المستخدمة ونسبتها، حيث أكد Kulawik-Pioro عام 2016 أن استخدام البروبيلين غليكول بنسبة كبيرة سيقلل من لزوجة المستحضر بسبب طبيعته السائلة أما استخدام حمض الزيت أو الغول السيتيلي سيرفع من اللزوجة ضمن المستحضر بسبب طبيعته الصلبة[24]، ويمكن أن تعود الاختلافات في قيم اللزوجة أيضا إلى اختلاف العوامل الرافعة للزوجة المستخدمة من قبل الشركات المختلفة.[25] وقد يكون اختلاف

حجم الطور المستمر أو اختلاف حجم جزيئات المادة الفعالة سببا لاختلاف لزوجة المستحضرات.[26]

أما التفاوت في لزوجة المستحضرات التابعة لنفس الشركة فقد يتم تفسيره بتعرض هذه المستحضرات لدرجات حرارة متفاوتة نسبيا في أثناء عمليات النقل والتخزين، ومن المعروف أن الحرارة العالية ستزيد من الطاقة الحركية للجزيئات وتقلل من الروابط بين الجزيئية، وجميعها عوامل تؤدي لانخفاض اللزوجة ضمن هذه المستحضرات.[27]

بعد 6 أسابيع من الفتح: نلاحظ كما يوضح الجدول 1 ارتفاع قيمة اللزوجة ضمن المستحضرات، وقد يعزى ذلك لاختلاف درجات الحرارة والظروف التي تم فيها قياس اللزوجة، أو تبخر المحل في الهلامة، ماعدا الطبخة الثانية للشركة D كان هناك انخفاض في اللزوجة قد يعزى ذلك لحدوث نمو جرثومي حيث تهاجم المتعضيات الدقيقة العوامل الرافعة للزوجة ضمن صيغة لأنها تعد غذاء جيدا للجراثيم كونها عبارة عن بوليميرات ومشتقات سيللوز.[28]

بعد 12 أسبوعا من الفتح:ارتفعت درجة اللزوجة لجميع المستحضرات المدروسة مع مرور الزمن ولكن بشكل طفيف.

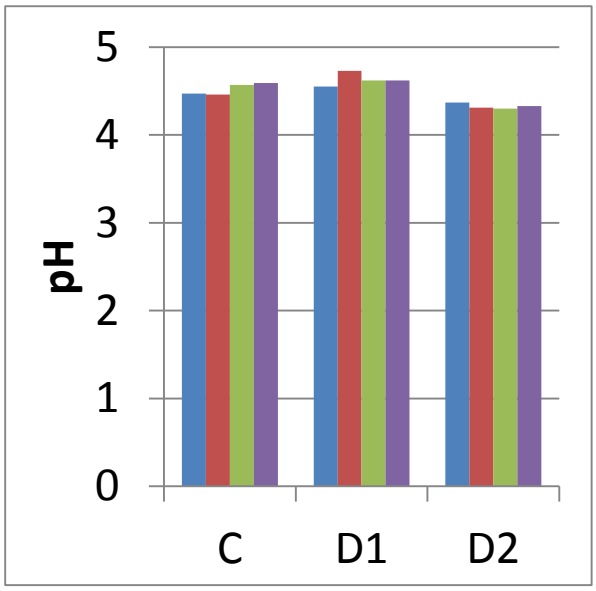
الجدول(1) قيم اللزوجة لمدة ثلاثة أشهر:

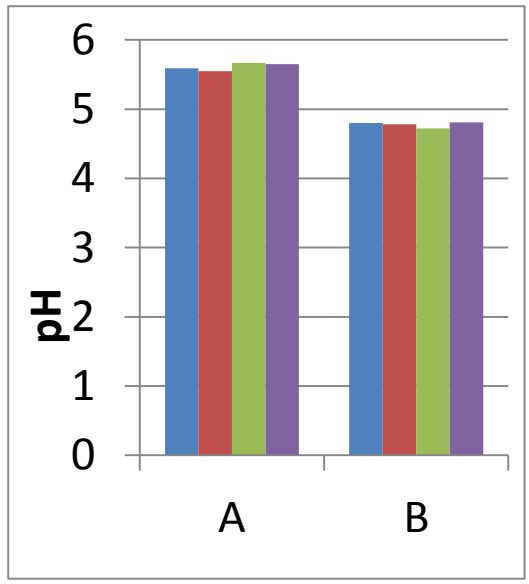
الشركة	اللزوجة عند الفتح CP	اللزوجة بعد شهر ونصف CP	اللزوجة بعد ثلاث أشهر CP
A	19000	19100	19700
B	18200	18400	18800
C	13300	14300	13900
D1	21600	34800	33100
D2	19200	16400	16900

5-3—نتائج فحص درجة الحموضة:

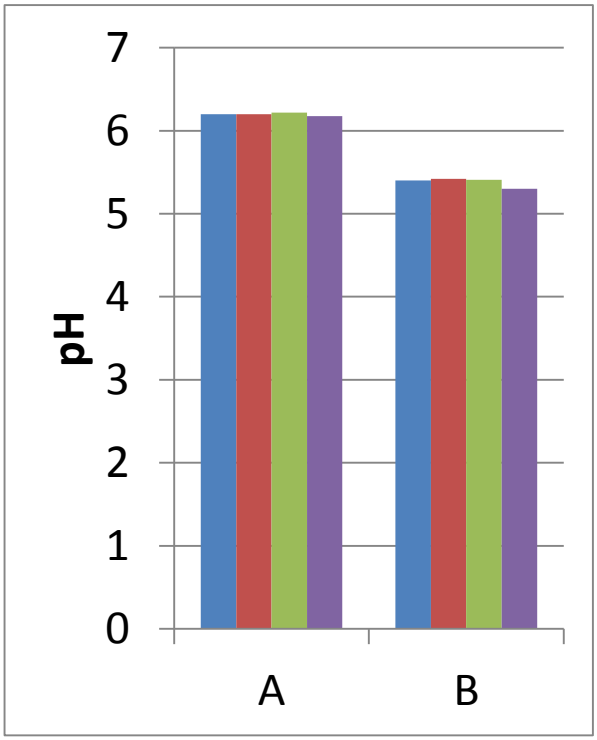
-عندالفتح :تفاوتت قيم درجة الحموضة بالنسبة للمستحضرات المدروسة، إلا أن جميع المستحضرات كانت ضمن الحدود المقبولة دستوريا حيث تراوحت القيم بين 4.3 و5.6، ولم يُلاحظ وجود اختلاف ملحوظ بين طبخات الشركة الواحدة أو بين الشركات المدروسة.

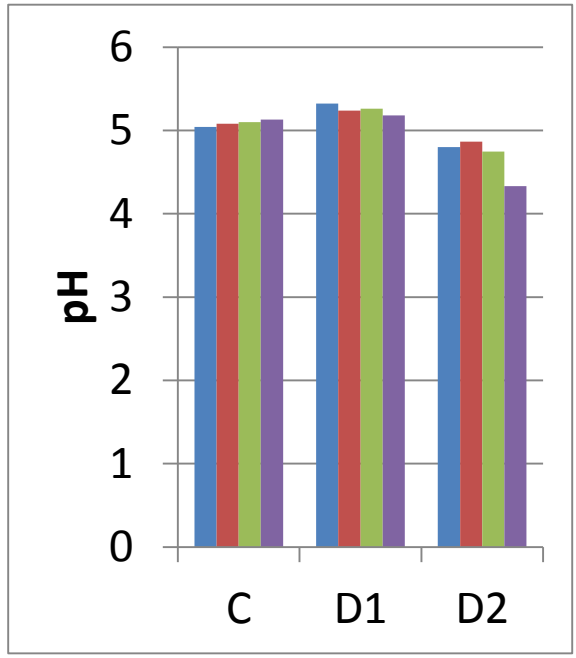
-بعد الفتح لوحظ انخفاض بدرجة pH المستحضرات مع مرور الزمن، قد يكون بسبب تعرض المادة الفعالة للأكسدة مما يعطي مستقلبات أكثر حامضية وذات درجة pH أقل، إلا أنها بقيت جميعها ضمن الحدود المقبولة دستوريا.



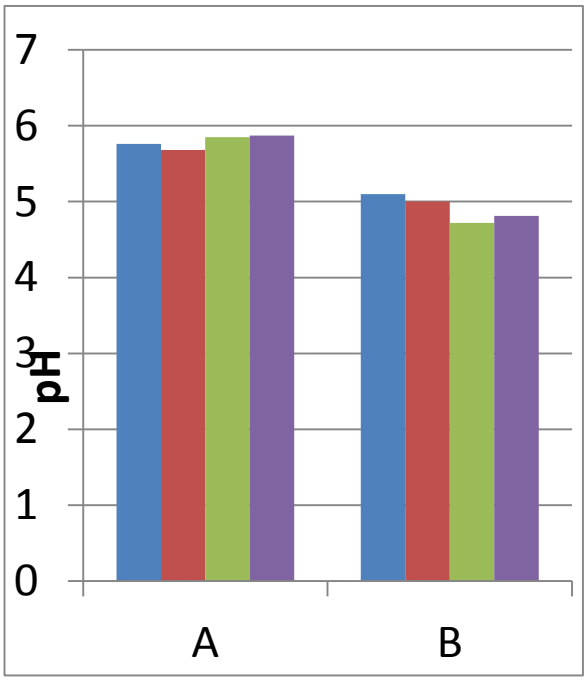


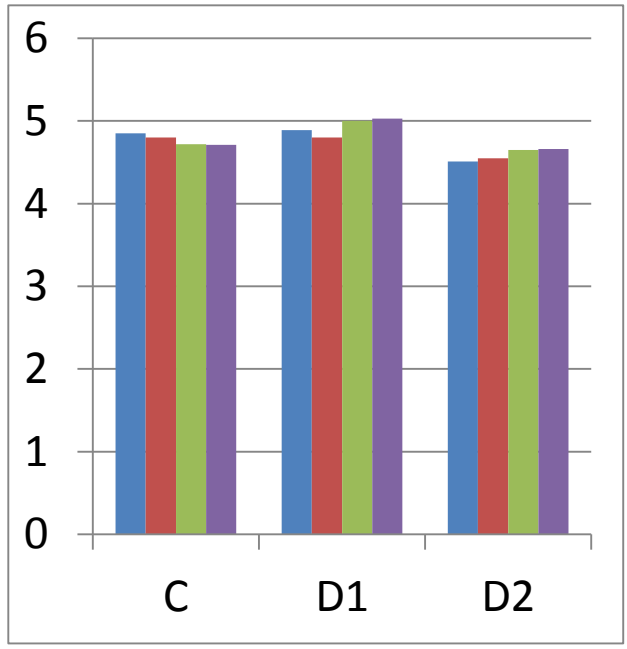
الشكل رقم (3):نتائج درجة الحموضة عند الفتح





الشكل رقم (4):نتائج درجة الحموضة بعد 6 أسابيع





الشكل رقم 5 :نتائج درجة الحموضة بعد 12 أسبوع

5-4-تحديد محتوى المادة الفعالة:

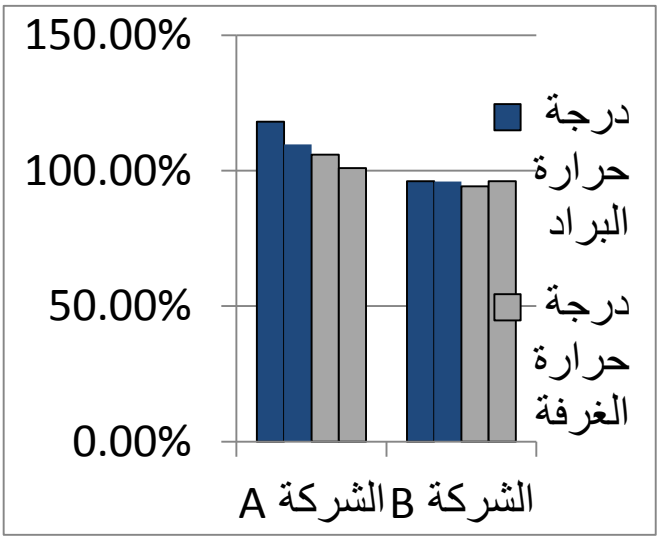
تمّت معايرة هلام البنزويل بيروكسيد باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء Hplc كما ذُكر سابقا في الفقرة وتبين مايلي:

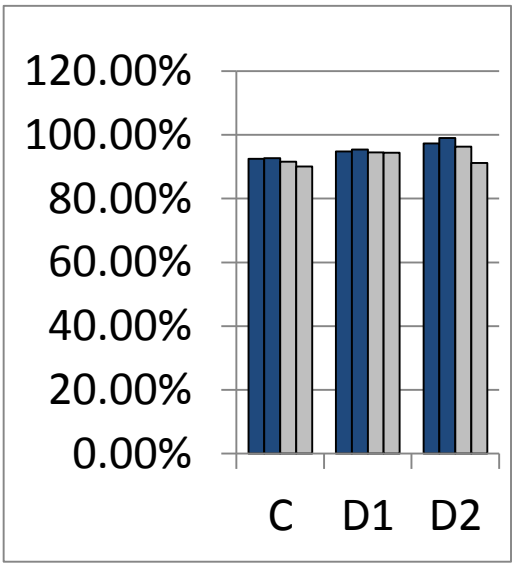
امتلكت المُستحضَرات المدروسة عند بداية فتحها نسبة مئوية لتركيز المادّة الفعّالة فيها تراوحت بين% 90و% 118 وهي ضمن المجال المسموح % 120.0-% 90.0 بحسب اللائحة الدستورية الواردة في دستور الأدوية USP41 ،وبقيت خلال فترة الدراسة أغلب العينات ضمن

هذه الحدود إلا أنه لوحظ خروج عينة من الشركة B المحفوظة بدرجة حرارة الغرفةعن المجال المسموح دستوريا حيث أصبح تركيزها 83% عند الأسبوع السادس من فتح المستحضرات ولوحظ أيضا خروج إحدى عينات الشركة A المحفوظة ضمن حرارة الغرفة عن المجال الدستوري المسموح حيث أصبح تركيزها 89.60% بعد اثني عشر أسبوع من الفتح.

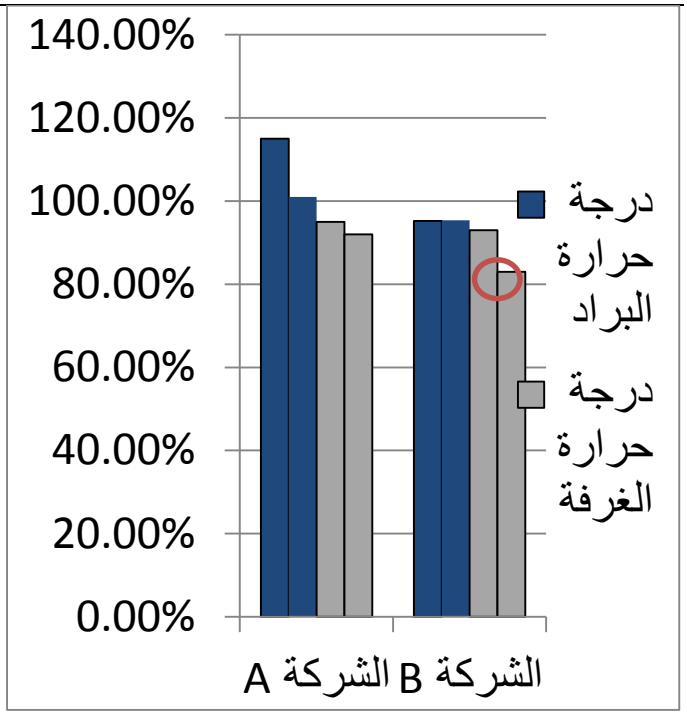
ويمكن تفسير ذلك إما بسوء تصنيع وغش عبر تقليل نسبة المادة الفعالة ضمن المستحضرات عن قصد، أو بحدوث تخرب للمادة الفعالة عن طريق الأكسدة أو التلوث الميكروبي مما أدى لاستهلاك مادة البنزويل بيروكسيد.[29]

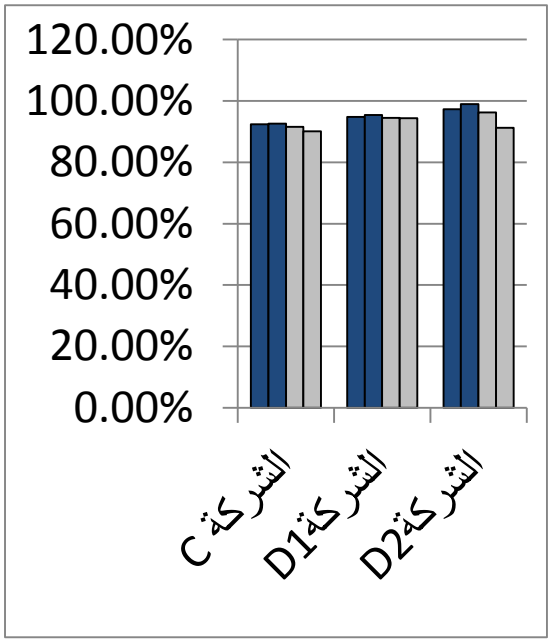
كما لاحظنا أن انخفاض تركيز المادة الفعالة بالنسبة للمستحضرات المحفوظة في درجة حرارة الغرفة بشكل أكبر من المستحضرات المحفوظة في البراد ولكن بشكل ضئيل غير ملحوظ.



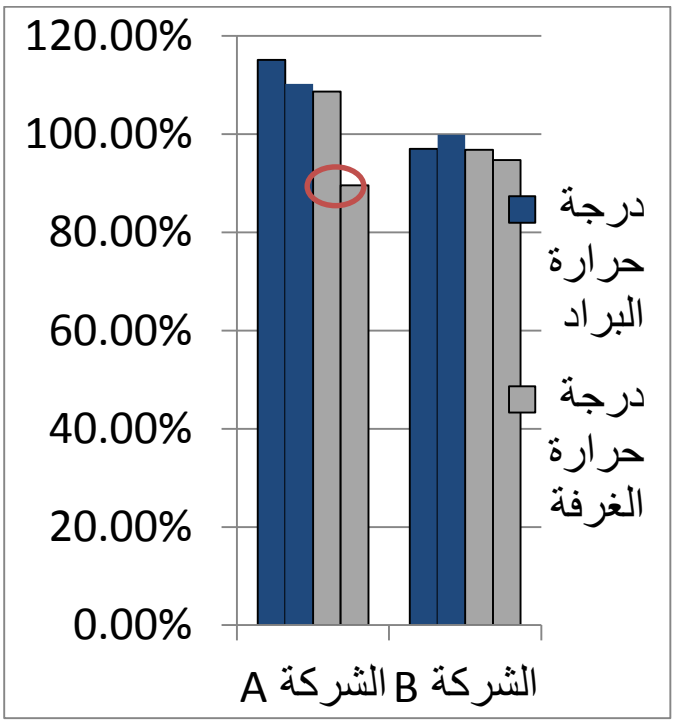


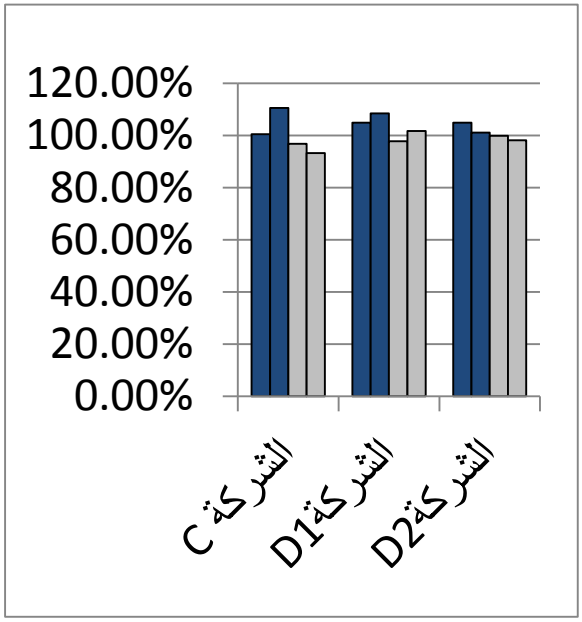
الشكل رقم (6): نتائج معايرة المادة الفعالة عند الفتح



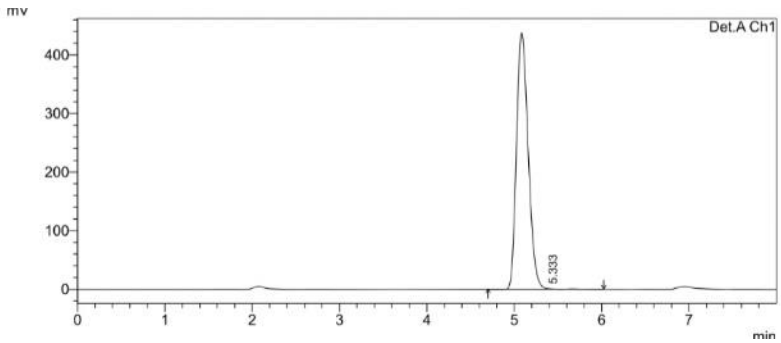


الشكل رقم 7:نتائج معايرة المادة الفعالة بعد 6 أسابيع من الفتح

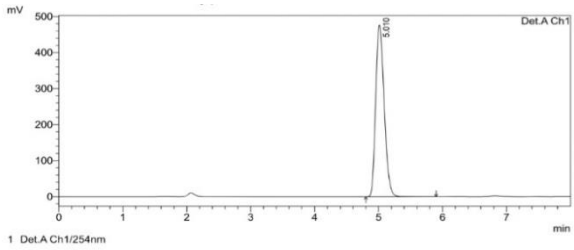




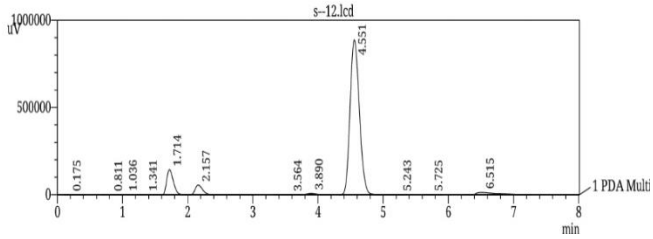
الشكل رقم 8:نتائج معايرة محتوى المادة الفعالة بعد 12 أسبوع من الفتح



الشكل رقم 9:كروماتوغرام محلول العياري من البنزويل بيروكسيد.



الشكل رقم 10 :كروماتوغرام عينة محفوظة في درجة حرارة الغرفة من الشركة Aعند الفتح.



الشكل رقم 11:كروماتوغرام عينة محفوظة في درجة حرارة الغرفة للشركة Aبعد 12 أسبوع من الفتح.

نلاحظ في الشكل 11 وجود عدة قمم صغيرة قبل قمة البنزويل بيروكسيد من الممكن أن تكون شوائب ناتجة عن تخرب في البنزويل بيروكسيد نتيجة فتحه لمدة ثلاثة أشهر في درجة حرارة الغرفة علما أن الشركة Aتحتوي على البنزويل بيروكسيد بشكل مفرد.

5-5-نتائج الفحوص المكروبيولوجية:

عندالفتح :على الرغم من اعتبار المستحضرات الجلدية عرضة للتلوث الجرثومي، إلا أن المستحضرات المدروسة استطاعت البقاء خالية من أي نمو جرثومي أو فطري.

وذلك بسبب خواص البنزويل بيروكسيد القاتلة للجراثيم من جهة، ونظام الحفظ الجيد من جهة أخرى.

- بعد 6 أسابيع من الفتح :ظهر نمو جرثومي وفطري في مستحضرات الشركة A ونمو فطري فقط في الطبخة الثانية من مستحضرات الشركة D، لكن بقيت ضمن الحدود المقبولة دستوريا.

بالنسبة لبقية الشركات التي بقيت خالية من التلوث قد يدل تناقص محتوى المادة الفعالة ضمن المستحضرات بمرور الزمن مع بقائها خالية من التلوث الجرثومي أو الفطري على استهلاك المادة الفعالة في القضاء على الجراثيم التي تهاجم المستحضرات، أو ربما حدوث تخرب كيميائي لها.

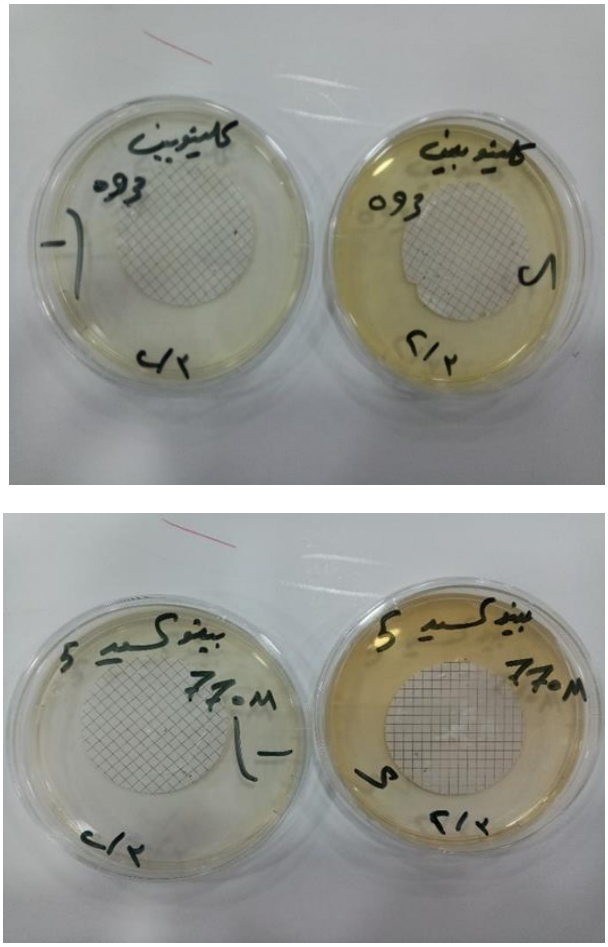
- بعد 12 أسبوع من الفتح :ظهرت بعض المتلوثات الفطرية فقط ضمن مستحضرات الشركة D

ولكنها بقيت ضمن الحدود الدستورية المحددة ضمن USP41.

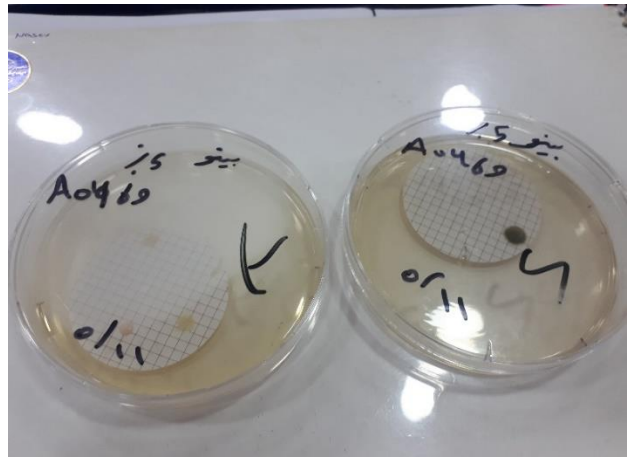
ويعود اختلاف النمو الميكروبي بين الطبخات المدروسة إلى اختلاف تركيز وفعالية المواد الحافظة من مُستحضَر إلى آخر والذي يُعتبَر مهماً جدا لتحديد ثبات المُستحضَر أثناء استخدام المريض للدواء.[30]

يبين الجدول نتائج الفحوص المكروبيولوجي بعد6 أسابيع من الفتح.

المستحضر	TAMC (CFU/g)	TCYMC (CFU/g)
A	0	10
D2	30	10



الشكل رقم 12:عينة من أطباق الزرع الخالية من التلوث الجرثومي والفطري.



الشكل رقم 13: الأطباق الخاصة بالمستحضرات التي أبدت نمواً جرثومياً بعد 6 أسابيع من الفتح.

الاستنتاجات

Conclusions

تم تقييم جودة المستحضرات الجلدية بشكل جل المتوافرة ضمن السوق الدوائية السورية والحاوية على البنزويل بيروكسيد كمادة فعالة بشكل مفرد وبشكل مشاركة مع الكليندامايسين وبالاعتماد على نتائج الفحوص المطبقة في هذا البحث، استنتجنا ما يلي:

- تمتّعت المستحضرات المدروسة عند بداية فتحها بمواصفات دستورية مقبولة وخلال اثني عشر أسبوع حافظت المستحضرات على صفاتها الحسية والظاهرية.
- انخفاض محتوى المادة الفعالة ضمن بعض العينات المحفوظة في درجة حرارة الغرفة وخروج عينتين عن الحدود المقبولة دستوريا بعد 6 أسابيع من الفتح.
- عدم وجود فرق واضح بين ثباتية المستحضرات المفردة والمشاركة خلال فترة الاستخدام.
- أهمية ضبط درجة الحرارة خلال فترة التخزين لتأثيرها على الثباتية ودرجة اللزوجة.
- بدء ظهور بعض التلوثات الميكروبية بعد 12 أسبوع من الفتح.

التوصيات

Recommendations

- إجراء المزيد من اختبارات التكافؤ الحيوي الخاصة بالمستحضرات الصيدلانية الجلدية مثل معدل الانحلال والنفاذية.
- دراسة تأثير السواغات المستخدمة في أثناء التصنيع وشروط الحفظ والتخزين والحاويات المستخدمة للتعبئة على جودة المستحضرات الجلدية المدروسة.
- تفعيل دور الرقابة الدوائية لتقييم جودة جميع المستحضرات الدوائية المتوافرة ضمن السوق الدوائية السورية.
- إجراء دراسات إضافية حول النمو الفطري ضمن المستحضرات الصيدلانية الجلدية.
- عدم استخدام جل البنزويل بيروكسيد بعد 12 أسبوع من فتحها.
- تخزين مستحضرات البنزويل بيروكسيد بدرجة حرارة متوسطة بعد الفتح.
- إضافة عمر الاستخدام وشروط الحفظ المثالية بعد الفتح على عبوات مستحضرات البنزويل بيروكسيد المحلية.
- تطوير طريقة معايرة ذات مدة زمنية وتكاليف أقل.
- إجراء دراسة لمعرفة الشوائب الناتجة عن التخرّب باستخدام جهاز NMR.

المراجع

1-Leyden, J. J., & Shalita, A. R. (1986). Rational therapy for acne vulgaris: an update on topical treatment. Journal of the American Academy of Dermatology, 15(4), 907-915.

2-ABBOUD H, 2021Quality Evaluation OF Dexpanthenol In Locally Marketed Dermatological Pharmaceutical And Cosmetic Creams and Monitoring their Stability during In-Use Shelf-Life.Albaath University-Syria.

3- Hamdu, H. H. (2014). An isocratic normal-phase highperformance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of benzoyl peroxide and benzoic acid in one pharmaceutical preparation and their stability in different solvents. IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS), 9(1), 04-12.

4-Pace, W. E. (1965). A benzoyl peroxide-sulfur cream for acne vulgaris. Canadian Medical Association Journal, 93(6), 252.

5- U.S. Coast Guard. 1999. Chemical Hazard Response Information System (CHRIS) – Hazardous Chemical Data. Commandant Instruction 16465.12C.

6- National Toxicology Program, Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health (NTP). 1992. National Toxicology Program Chemical Repository Database. Research Triangle Park, North Carolina.

7- Sarquis, A. M., Sennet, L. M., Canepa Kittredge, M., Kittredge, K. W., & Sokol, M. S. (2008). Investigating the stability of benzoyl peroxide in over-the-counter acne medications. Journal of chemical education, 85(12), 1655.

8- Taylor, G. A., & Shalita, A. R. (2004). Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. American Journal of Clinical Dermatology, 5, 261-265.

9- Li, H. (1998). Synthesis, characterization and properties of vinyl ester matrix resins (Doctoral dissertation, Virginia Polytechnic Institute and State University).

10- Jansen, T., & Plewig, G. (2000). What's new in acne inversa (alias hidradenitis suppurativa)? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 14(5), 342-343

11- Cove, J. H., & Holland, K. T. (1983). The effect of benzoyl peroxide on cutaneous micro- organisms in vitro. Journal of Applied Bacteriology, 54(3), 379-382.

12- Waller, J. M., Dreher, F., Behnam, S., Ford, C., Lee, C., Tiet, T., ... & Maibach, H. I. (2006). 'Keratolytic'properties of benzoyl peroxide and retinoic acid resemble salicylic acid in man. Skin Pharmacology and Physiology, 19(5), 283-289.

13- Cunliffe, W. J., & Burke, B. (1982). Benzoyl peroxide: lack of sensitization. Acta Dermato-venereologica, 62(5), 458-459.

14- Eady, E. A., Farmery, M. R., Ross, J. I., Cove, J. H., & Cunliffe, W. J. (1994). Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic- sensitive and- resistant skin bacteria from acne patients. British journal of dermatology, 131(3), 331-336.

15- Goulden, V. (2003). Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. Pediatric Drugs, 5, 301-313.

16- Longshore, S. J., & Hollandsworth, K. (2003). Acne vulgaris: One treatment does not fit all. Cleveland Clinic journal of medicine, 70(8), 670-680.

17- Acevedo, M. E., Fernandez, A., Pasquali, R. C., Sorichetti, P. A., Serrao, R., Bregni, C., & Mouriño, V. S. L. (2011). Solubility and stability studies of benzoyl peroxide in non-polar, non-comedogenic solvents for use in topical pharmaceutical formulation developments.

18- Nielloud, F., Mestres, J. P., & Mestres, G. M. (2002). Consideration on the formulation of benzoyl peroxide at ambient temperature: Choice of

non-polar solvent and preparation of submicron emulsion gels. Drug development and industrial pharmacy, 28(7), 863-870.

19- Bollinger, J. N., Lewis, D., & Mendez, V. M. (1977). Benzoyl peroxide stability in pharmaceutical gel preparations. Journal of Pharmaceutical Sciences, 66(5), 718-722.

20 -HAMDAN H, 2021-Quality Evaluation of Locally Marketed Dermatological Preparations Contain Fusidic Acid and Monitoring their Stability during "In-Use Shelf-Life. Q. Albaath University- Syria.

21-Bhide, M.M., Nitave, S.A. (2016). Formulation and evaluation of polyherbal cosmetic cream. World J. Pharm. Pharm. Sci. 5(1): 1527-1536.

22- Østergaard Knudsen, N., & Pommergaard Pedersen, G. (2018). pH and drug delivery. Current Problems in Dermatology, 54, 143-151.

23- United States Pharmacopoeia 41,2018 – page 531.

24-Kulawik-Pióro, A., & Potykanowicz, A. (2016). Determining the quality of hydrophobic barrier creams by rheological measurements, sensory analysis, pH determination and permeation time measurements. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 156, 14-20.

25-Nagelreiter, C., Kratochvilova, E., & Valenta, C. (2015). Dilution of semi-solid creams: Influence of various production parameters on rheological properties and skin penetration. International journal of pharmaceutics, 478(2), 429-438.

26-Wong, S. F., Lim, J. S., & Dol, S. S. (2015). Crude oil emulsion: A review on formation, classification and stability of water-in-oil emulsions. Journal of Petroleum Science and Engineering, 135, 498-504.

27-Williams, Lewis & Stapleton, Fiona & Carnt, Nicole. (2019). Microbiology, Lens Care and Maintenance.65_96.

28-Hodges, Norman. (2018). Microbial contamination, spoilage and preservation of medicines.850_861.

29-R A Lowe, 2001. "STORAGE, STABILITY AND NON-STERILE MEDICINES," NHS report.

تأثير الموسيقى على ألم الحقنة فوق السمحاق عند الأطفال

(دراسة سريرية عشوائية)

الباحثة: مي قصي حيدر

الملخص

الأهداف: تقييم فعالية الموسيقى في تخفيف الألم الناتج عن الحقنة فوق السمحاق مقارنةً بالطريقة التقليدية عند الأطفال.

المواد والطرائق: شملت العينة 30 طفل، تم توزيعهم عشوائياً على مجموعتين؛ المجموعة التجريبية: تشغيل الموسيقى أثناء إجراء حقنة التخدير. المجموعة التقليدية: إجراء حقنة التخدير دون تشغيل موسيقى. تم تقييم الألم باستخدام مقياس WBF الذاتي ومقياس FLACC السلوكي.

النتائج: بلغ متوسط قيمة الألم في المجموعة التجريبية (0.7±1.2)، بينما بلغ في المجموعة التقليدية (1.3±1.4) وفقاً لمقياس WBF دون وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين. وفي نفس السياق، أظهرت نتائج مقياس FLACC عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بين المجموعة التجريبية والمجموعة التقليدية.

الاستنتاج: اعتماداً على نتائج الدراسة الحالية يمكن استنتاج أن الاستماع للموسيقى لم يكن طريقة فعالة في تخفيف الألم الناتج عن الحقنة فوق السمحاق عند الأطفال بعمر 8–12 سنة.

الكلمات المفتاحية: الموسيقى، الألم، الحقنة فوق السمحاق، الأطفال، التخدير.

The effect of music on supraperiosteal injection pain in children (a randomized clinical study)

The researcher: Mai Qusai Haidar

Abstract

Objectives: To evaluate the effectiveness of music in relieving pain resulting from supraperiosteal injection compared to the traditional method in children.

Materials and Methods: The sample included 30 children, who were randomly distributed into two groups; Experimental group: Listening to music while performing an anesthesia injection. Traditional group: Perform an anesthesia injection without playing music. Pain was assessed using the WBF subjective scale and the FLACC behavioral scale.

Results: The mean value of pain in the experimental group was (0.7 ± 1.2), while in the traditional group it was (1.3 ± 1.4) according to the WBF scale, without a statistically significant difference between the two groups $(p>0.05)$. In the same context, the results of the FLACC scale showed that there were no significant statistical differences between the experimental group and the traditional group $(p>0.05)$.

Conclusion: Based on the results of the current study, it can be concluded that listening to music was not an effective method in relieving pain resulting from supraperiosteal injection in children aged 8–12 years.

Keywords: Music, pain, supraperiosteal injection, children, anesthesia.

مقدمة:

للألم تأثير مباشر على السلوك، لذلك من الضروري تدبيره بعناية أثناء معالجة الأطفال. إن تدبير الألم أثناء المعالجة يقلل من الخوف والقلق، وبالتالي يقلل من السلوك السلبي ويعزز الموقف الإيجابي تجاه المعالجة السنية في الزيارات المستقبلية [1].

يعد التخدير الموضعي واحداً من الإجراءات الروتينية المستخدمة لتدبير الألم في طب الأسنان، ومع ذلك تعتبر حقنة التخدير الموضعي المصدر الرئيسي للألم والخوف خصوصاً عند الأطفال [3,2].

يوجد العديد من التقنيات لتدبير الألم التي تمت دراسة تأثيرها على ألم الحقن مثل الأدوية [4] وجهاز الاهتزاز أثناء الحقن [5] ونظام التخدير المحوسب [6]، إلا أنها أظهرت إما صعوبات في التطبيق أو آثار جانبية أو عدم فعالية عند الأطفال.

بالمقابل ركزت دراسة سابقة على تشتيت الانتباه [7] كطريقة لتدبير ألم الحقن والتي اعتبرتها الأكاديمية الأمريكية لطب أسنان الأطفال American Academy Of (AAPD) Pediatric Dentistry طريقة فعالة لتدبير الألم عند الأطفال [8].

تعد الموسيقى إحدى طرق تشتيت الانتباه [9]. وقد ذُكر في الأدب الطبي دور الموسيقى في تخفيف الألم أثناء الإجراءات الطبية للأطفال [10، 11، 12، 13]. إلا أنه في طب الأسنان لا توجد سوى دراسة واحدة اختبرت فعالية الموسيقى إلى جانب زيت اللافندر في تخفيف ألم حقنة إحصار العصب السنخي السفلي عند الأطفال [14]. لذلك لا بد من دراسة تقييم فعالية الموسيقى بشكل منفرد في تخفيف الألم عند إجراء الحقنة فوق السمحاق للأطفال.

أهمية البحث وأهدافه:

تأتي أهمية البحث من الحاجة إلى طرق آمنة وغير دوائية تساعد في التقليل من الألم والقلق عند إجراء حقنة التخدير الموضعي.

يهدف البحث إلى معرفة تأثير الموسيقى على ألم الحقن عند إجراء الحقنة فوق السمحاق للأطفال.

مواد وطرق البحث:

تصميم الدراسة: هذه الدراسة هي دراسة سريرية عشوائية، ثنائية التعمية، أجريت على 30 طفل تراوحت أعمارهم بين 8–12 سنة.

معايير القبول:

1. طفل سليم صحياً.
2. طفل ذو سلوك إيجابي أو إيجابي مطلق.
3. طفل يحتاج إلى معالجة للأرحاء الدائمة أو المؤقتة العلوية تتطلب إجراء الحقنة فوق السمحاق.

معايير الاستبعاد:

1. طفل لديه حساسية من مادة التخدير الموضعي المستخدمة.
2. وجود التهاب/ انتان بمكان الحقن.
3. وجود مشاكل بالسمع.

مجموعات الدراسة:

تم تقسيم المشاركين إلى مجموعتين حيث تضم كل مجموعة 15 مريضاً باستخدام جدول التوزيع العشوائي؛

المجموعة التجريبية: شملت 15 طفل، إذ تلقوا الحقنة فوق السمحاق مع الاستماع للموسيقى.

المجموعة التقليدية: تلقى 15 طفل الحقنة فوق السمحاق دون الاستماع للموسيقى.

الأدوات والمواد:

1. أدوات الفحص السريري التقليدية (مرآة، ملقط، مسبر).
2. محقنة دافعة ماصة.
3. رؤوس أُبر (Cauge=27).
4. سماعات أذن موصولة بهاتف محمول.
5. هاتف محمول آخر لتسجيل سلوك الطفل.

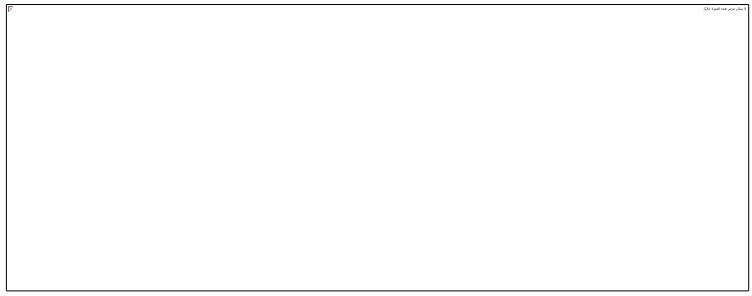
6. مخدر موضعي lidocaine 2%مع Epinephrine1:80,000 (Lidocaine 2% E-80, New Stetic S.A, Antioqia, Colombia) (الشكل 1).

الشكل (1): محلول التخدير المستخدم في الدراسة

المقاييس المستخدمة لتقييم الم:

- **مقياس WBF الذاتي (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale (WBF:**

وهو يتألف من ستة وجوه، كما هو موضح في (الشكل 2) [15].



الشكل (2): المقياس الذاتيWBF المستخدم في الدراسة

مقياسFLACC السلوكي: يشتمل هذا المقياس على خمس فئات من السلوكيات موضحة في (الجدول 1) [16].

الجدول (1): مقياس FLACC السلوكي لتقييم الألم

الفئات	القـــــــيـــــــــــم		
	0	1	2
الوجه	لا وجود لتعابير محددة أو تبسم (وجه طبيعي)	كشر أو عبوس عرضي انسحاب، لا مبالاة	عبوس دائم أو متكرر فك مشدود، ذقن مرتعش
الأرجل	وضع طبيعي أو استرخاء	غير مستقر، ضيق الصدر متوتر	ركل أو رفع الأرجل للأعلى
النشاط	مستلق بهدوء، وضع طبيعي يتحرك بأريحية	مرتبك، متوتر (مشدود) يتحرك إلى الأمام والخلف	يتقوس، يتصلب، يتشنج
البكاء	لا يوجد (نائم أو صاح)	أنين أو شكوى أحياناً	بكاء مطرد، صراخ، بكاء وشكوى متكررة
الطمأنة	مسترخ وهادئ لاحاجة للطمأنة	يمكن إعادة الطمأنة من خلال اللمس، العناق أو التحدث معه، قابل للإلهاء	من الصعب مواساته أو طمأنته

التعمية:

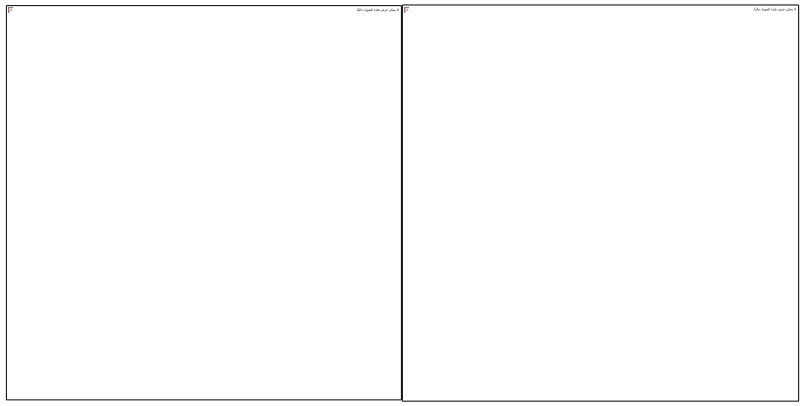
لم يكن الباحث ولا المقيمين على علم بمجموعة الدراسة التي ينتمي لها الطفل، إذ أن جميع الأطفال وُضعت لهم سماعات الأذن، مما يجعل هذه الدراسة ثنائية التعمية.

طريقة العمل:

بعد الحصول على الموافقة المستنيرة من أهل الطفل، تم توضيح إجراء الحقن للطفل باستخدام عبارات مناسبة من قبل الباحث، ثم شرحَ له مقياس WBF.

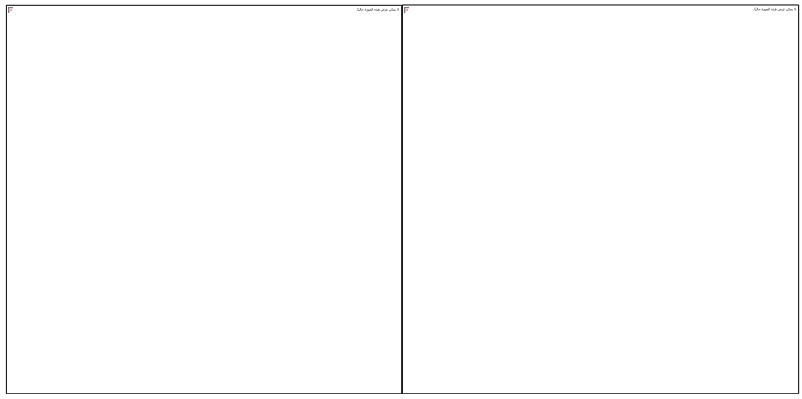
حدد طبيب أسنان أطفال خبير سلوك الطفل وفقاً لمقياس Frankl للسلوك [17]. استطاع مساعد لا علاقة له بالدراسة من خلال الجدول العشوائي معرفة المجموعة التي ينتمي لها الطفل. بعد ذلك وضعَ للطفل سماعة أذن جانبية واحدة لإبقاء تواصل الطبيب مع الطفل متاحاً. تم تشغيل أغنية من اختيار الطفل في حال كان من المجموعة التجريبية ومن قبل نفس المساعد. كل ما سبق أنجز قبل تسجيل الفيديو للطفل.

أُجريت الحقنة فوق السمحاق من قبل الباحث (الشكل 3)، وذلك بعد الرشف السلبي [18].



الشكل (3) إجراء الحقنة فوق السمحاق

بعد الانتهاء من حقنة التخدير، طُلب من الطفل الإشارة إلى الوجه الذي يناسب الألم الذي شعر به خلال التخدير على مقياس WBF (الشكل 4).



الشكل (4) اختيار وجه على مقياس WBF بعد الحقنة فوق السمحاق

تم توثيق سلوك الطفل أثناء حقنة التخدير عن طريق تسجيل فيديو يُظهر كامل جسم الطفل. تم تقييم الألم وفقًا لمقياسFLACC عبر تحليل تسجيلات الفيديو لاحقاً من قبل مقيمين اثنين لا علاقة لهما بالدراسة وغير مطلعين عليها. تم إجراء جميع حقن التخدير من قبل طبيب أسنان أطفال واحد (الباحث).

التحاليل الإحصائية:

تم استخدام الإحصاء الوصفي (المتوسط، الانحراف المعياري). كما استخدم اختبار Shapiro–Wilk للتحقق من التوزع الطبيعي للبيانات. للحصول على الموثوقية بين المقيمين استخدم اختبار Cohen's Kappa. بينما استخدم اختبار Mann–Whitney U لتقييم الفروق بين المجموعتين. أُجريت جميع الاختبارات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS نسخة 20 (IBM, Chicago, IL, USA) واعتبرت قيمة $P< 0.05$ مهمة إحصائياً.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

تظهر الخصائص الديموغرافية لأطفال الدراسة الحالية في (الجدول 2).

وفقاً لاختبار Cohen's Kappa بلغت درجة التطابق بين المقيمين 0.8 وهذا يشير إلى تطابق قوي.

الجدول (2): الخصائص الديموغرافية للأطفال المشاركين

	المجموعة الشاهدة	المجموعة التجريبية
العمر		
المتوسط	**9.6**	**9.2**
الانحراف المعياري	**1.4**	**1.2**
الجنس n%		

ذكر	9 (60%)	7 (46.6%)
أنثى	6 (40%)	8 (53.3%)
درجة التعاون n%		
إيجابي مطلق	5 (33.3%)	8 (53.4%)
إيجابي	10 (66.6%)	7 (46.6%)

أظهر اختبار Mann–Whitney أن قيمة P>0.05 مما يشير إلى أن الفرق بين المجموعتين غير مهم إحصائياً خلال إجراء الحقنة فوق السمحاق وفقاً لنتائج مقياس WBF الذاتي (الجدول 3).

الجدول (3): مقارنة شدة ألم الحقنة فوق السمحاق مع وبدون موسيقى وفقاً لمقياسWBF

المجموعات	0 n	2 n	4 n	6 n	8 n	10 n	المتوسط ± الانحراف المعياري	*P*
التقليدية	7	6	2	0	0	0	1.4±1.3	0.345
التجريبية	10	4	1	0	0	0	1.2±0.7	

أيضاً كانت قيمة p>0.05 مما يجعل الفرق بين المجموعتين غير مهم إحصائياً خلال إجراء الحقنة فوق السمحاق وفقاً لمقياس FLACC السلوكي (الجدول 4).

الجدول (4): مقارنة شدة ألم الحقنة فوق السمحاق مع وبدون موسيقى وفقاً لمقياس FLACC

المجموعات	لا ألم n	ألم خفيف n	ألم متوسط n	ألم شديد n	المتوسط ± الانحراف المعياري	*P*
التقليدية	**1**	**11**	**2**	**0**	**1.7±2.5**	**0.567**
التجريبية	**1**	**13**	**2**	**0**	**1.4±1.9**	

المناقشة:

أُجريت الدراسة الحالية بسبب الحاجة الملحة إلى طرق تسيطر على ألم التخدير عند الأطفال. لذلك كان الهدف من هذه الدراسة هو اختبار فعالية الموسيقى في تخفيف الألم عند إجراء الحقنة فوق السمحاق عند أطفال بعمر 8–12 سنة.

لم يستخدم المخدر السطحي في الدراسة الحالية؛ نظراً لكونه غير فعال في العمق [19]. بالإضافة إلى إمكانية تسببه بخضاب الدم المبدل الدمي **Methemoglobinemia** [19]. يعد lidocaine 2%مع Epinephrine1:80,000 خياراً آمناً وفعالاً في تخدير الأطفال وبجميع الأعمار [20]. وهذا ما يفسر استخدامه كمخدر موضعي في هذه الدراسة.

كما استخدمت الحقنة فوق السمحاق في الدراسة الحالية؛ لكونها طريقة فعالة في تخدير الأرحاء المؤقتة / الدائمة العلوية [21].

استخدم مقياس FLACC السلوكي إلى جانب مقياس WBF الذاتي لتقييم ألم التخدير، وذلك لإمكانية استخدامهما في العينة المدروسة (الأطفال بعمر 8–12 سنة) [15، 16].

مقارنة شدة الألم المرافقة لحقنة التخدير فوق السمحاق مع وبدون موسيقى وفقاً لمقياس WBF الذاتي:

أظهرت نتائج مقياس WBF الذاتي أن متوسط الألم بالمجموعة التجريبية كان أقل من المجموعة التقليدية، إلا أن الفروق لم تكن ذات دلالة مهمة إحصائياً. توافقت هذه النتيجة مع عدة دراسات سابقة [11, 22, 23]. وأيضاً في دراسة Hedayati وزملائه لم يكن تأثير

الموسيقى ذو فرق مهم إحصائياً، على الرغم من استخدامهم لمقياس ذاتي آخر (مقياس التناظر المرئي) [10]. بينما تعارضت هذه النتيجة مع دراسة Daihimfar وزملائه، إذ كان للموسيقى تأثير ذو دلالة إحصائية في تخفيف الألم [13]. قد يعزى ذلك إلى الاختلاف في حجم العينة المدروسة بين الدراستين.

مقارنة شدة الألم المرافقة لحقنة التخدير فوق السمحاق مع وبدون موسيقى وفقاً لمقياس FLACC السلوكي:

أظهرت البيانات الواردة من مقياس FLACC عدم وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين. وفي نفس السياق جاءت نتيجة دراسة Abdalhai وزملائها [14]. بالمقابل اختلفت هذه النتيجة مع دراسة Ozdemir وزملائه، فقد كانت درجات الألم منخفضة في المجموعة التجريبية مقارنة بالمجموعة التقليدية، مع وجود فرق مهم إحصائياً [24]. يمكن تفسير ذلك باختلاف الفئة العمرية بين الدراستين. من جهة ثانية، لم تكن التعمية ممكنة في دراسة Ozdemir وزملائه، وبالتالي قد يوجد تحيز في نتائج دراستهم [24]. كما تعارضت نتيجة الدراسة الحالية مع مراجعة منهجية شاملة لـ Birnie وزملائه، حيث تبين معهم أن الموسيقى خففت الألم وبشكل مهم إحصائياً [12]. قد يعزى الاختلاف مع نتائج الدراسة الحالية إلى اختلاف نوع الحقنة المنفذة.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

ضمن شروط الدراسة الحالية يمكن استنتاج ما يلي:

1. إن الاستماع للموسيقى لم يكن فعالاً في تخفيف ألم الحقنة فوق السمحاق وفقاً لتقييم الألم بالاعتماد على المقياس الذاتي عند أطفال بعمر 8–12 سنة.
2. إن الاستماع للموسيقى لم يكن فعالاً في تخفيف ألم الحقنة فوق السمحاق وفقاً لتقييم الألم بالاعتماد على المقياس السلوكي عند أطفال بعمر 8–12 سنة.

التوصيات:

1. إجراء المزيد من الدراسات لتقييم فعالية الموسيقى عند الأطفال الأقل تعاوناً، وبفئات عمرية أصغر من فئة الدراسة الحالية.
2. إجراء دراسات لمقارنة فعالية الموسيقى مع أجهزة أخرى لتخفيف الألم أو أجهزة التخدير المحوسبة.

المراجع:

1. American Academy of Pediatric Dentistry 2020 Behavior guidance for the pediatric dental patient.The reference Manual of Pediatric Dentistry. **American Academy of Pediatric Dentistry** 292–310
2. MCLENON,J et al 2019 The fear of needles: A systematic review and meta-analysis **Journal of Advanced Nursing**, Vol. 75. 30 – 42
3. NOBLE,F et al 2020 'I would rather be having my leg cut off than a little needle': A supplementary qualitative analysis of dentally anxious children's experiences of needle fear **Journal of Dentistry**, Vol. 8. 2, 50 https://doi.org/10.3390/dj8020050
4. RASLAN,N et al 2021 Comparison of preemptive ibuprofen, acetaminophen, and placebo administration in reducing peri- and postoperative pain in primary tooth extraction: A randomized clinical trial **Clinical and Experimental Dental Research**, Vol. 7. 1045-1052 https://doi.org/10.1002/cre2.465.
5. RASLAN,N et al 2018 A randomized clinical trial to compare pain levels during three types of oral anesthetic injections and the effect of Dentalvibe® on injection pain in children **International Journal of Paediatric Dentistry**, Vol. 28. 102–110

https://doi.org/10.1111/ipd.12313

6. GARRET-BERNARDIN,A et al 2017 Pain experience and behavior management in pediatric dentistry: A comparison between traditional local anesthesia and the wand computerized delivery system **Pain Research and Management**, Vol. 2017. 7941238 https://doi.org/10.1155/2017/7941238
7. KOLLER,D et al 2012 Distraction Techniques for Children Undergoing Procedures: A Critical Review of Pediatric Research **Journal of Pediatric Nursing**, Vol. 27. 652-681
8. American Academy of Pediatric Dentistry 2018 Pain management in infants, children, adolescents and individuals with special health care needs **pediatric dentistry**, Vol. 40. 321-329
9. ROSSI,A et al 2018 Music reduces pain perception in healthy newborns: A comparison between different music tracks and recoded heartbeat **Early Human Development**, Vol. 124. 7-10
10. HEDAYATI,J et al 2023 The Effect of Music Therapy on the Pain and Anxiety Levels of Patients Experiencing Wound Healing by Suturing in the Emergency Wards **Anesthesia and Pain Medicine**, vol. 13. 1 e132943 https://doi.org/10.5812/aapm-132943
11. NOGUCHI,L 2006 The effect of music versus nonmusic on behavioral signs of distress and self-report of pain in pediatric injection patients **Journal of Music Therapy**, Vol. 43. 16-38.
12. BIRNIE,K et al 2015 Psychological Interventions for Vaccine Injections in Children and Adolescents: Systematic Review of Randomized and Quasi-Randomized Controlled Trials **Clinical**

Journal of Pain, Vol. 31. S72-89

13. DAIHIMFAR,F et al 2024 Comparison of the Effects of Acupressure and Music on Venipuncture Pain Intensity in Children: A Randomized Controlled Clinical Trial **Pain Research and Management**, Vol. 2024. 2504732
14. ABDALHAI,R et al 2024 The effect of aromatherapy with Lavender-Neroli oil and music in management of pediatric dental anxiety: a randomized control trial **BDJ Open**, Vol. 10. 1 5
15. Tomlinson,D et al 2010 A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children **Pediatrics**, Vol. 126. e1168-e1198
16. VOEPEL-LEWIS, T et al 1997 The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children **Pediatric Nursing**, Vol. 23. 293-297
17. FRANKL,S et al 1962 Should the parent remain in the operatory? **Journal of Dentistry for Children**, Vol. 29(1). 150-63.
18. American Academy of Pediatric Dentistry2021Use of local anesthesia for pediatric dental patients **American Academy of Pediatric Dentistry** 332-7.
19. OGLE,O MAHJOUBI,G 2012 Local anesthesia: agents, techniques, and complications **Dent Clin North Am**. Vol. 56(1). 133-148.
20. COTÉ,C et al 2019 Guidelines for monitoring and management of pediatric patients before, during, and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures **Pediatrics**, Vol. 143(6). e20191000.
21. MALAMED,S 2020- **Handbook of Local Anesthesia**. Elsevier, 7th

ed, Missouri, 445p.

22. SHIROSHITA,Y et al 2018 Pain-Relieving Effect of Music on Preschoolers during Immunization: A Randomized Controlled Trial **Health**, Vol. 10. 145-158. doi: 10.4236/health.2018.101012.

23. BAKHSHANDEH,M et al 2024 The Effect of Music Therapy on the Pain Level of 3 to 6-year-old Children Undergoing Wound Repair by Suturing and Their Parents' Anxiety in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial **Journal of Comprehensive Pediatrics**, Vol. 15(4). e145968. https://doi.org/10.5812/jcp-145968.

24. Ozdemir,F et al 2012 The effect of using musical mobiles on reducing pain in infants during vaccination **Journal of Research in Medical Sciences**, Vol. 17(7). 662-667.